4° Congreso Internacional de cuidado paliativo integrativo e innovador

FUCS

CANNABINOIDES MEDICINALES EN CUIDADOS PALIATIVOS

Fernando Bonilla Cervera
Anestesiólogo,
Medicina del dolor y
Cuidados Paliativos.

CONFLICTO DE INTERÉS

- NINGUNO.

CANNABIS MEDICINAL

- Tema candente.
- Creencias erróneas
- Terminología inexacta e incoherente.
- ¿Legalizar o prohibir el uso de marihuana con fines médicos?
- Medicamentos obstaculizados

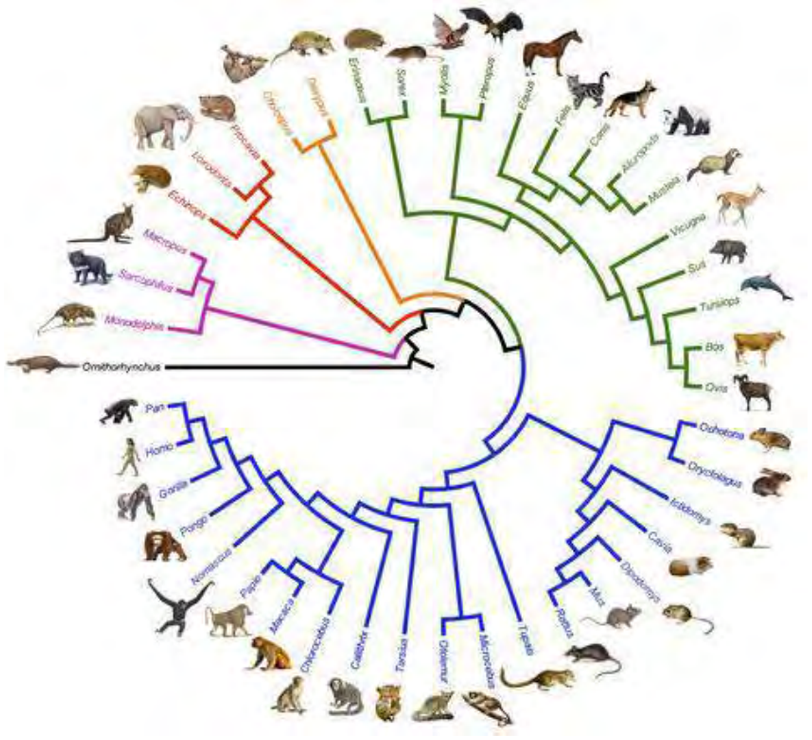
Journal of Addiction Research & Therapy

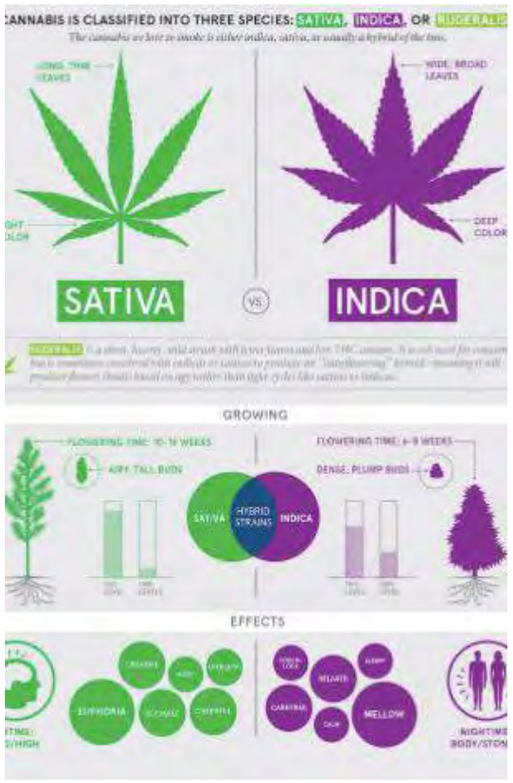
Oberbarnscheidt and Miller, J Addict Res Ther
2017, S11:012
DOI: 10.4172/2155-6105.1000S11-012

Review Article OMICS International

Pharmacology of Marijuana

Thersilla Oberbarnscheidt[1]* and Norman S Miller[2]





- Cannabis.
- Sativa and Indica.
- Marijuana.
- Cannabinoids.
- Delta 9 tetrahydrocannabinol. (THC)
- Endogenous Cannabinoid System.

Di Marzo V. The endocannabinoid system and its modulation by Phytocannabinoids. Neurotherapeutics. 12:2692-698. (2015) ,

Prospero O. An integrative overview of cannabinergic system and mental health. Salud Mental 40(3):119-129. (2017)

¿QUÉ HAY EN CANNABIS?

C.SATIVA Y C. INDICA

La mayor parte de las veces es híbrida

>500 compuestos puros aislados

TERPENOS Y FLAVONOIDES

NO CANNABINOIDES

120

FITOCANNABINOIDES

D9-TETRAHIDROCANNABINOL
D8THC
Cannabinol

PSICOACTIVOS

CANNABIDIOL(CBD)

PSICOACTIVOS PERO NO EUFÓRICOS

PSICOACTIVOS

A DETERMINAR ….

Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, *163*(7), 1344-1364.

CANNABIS TRICHOMES AND….

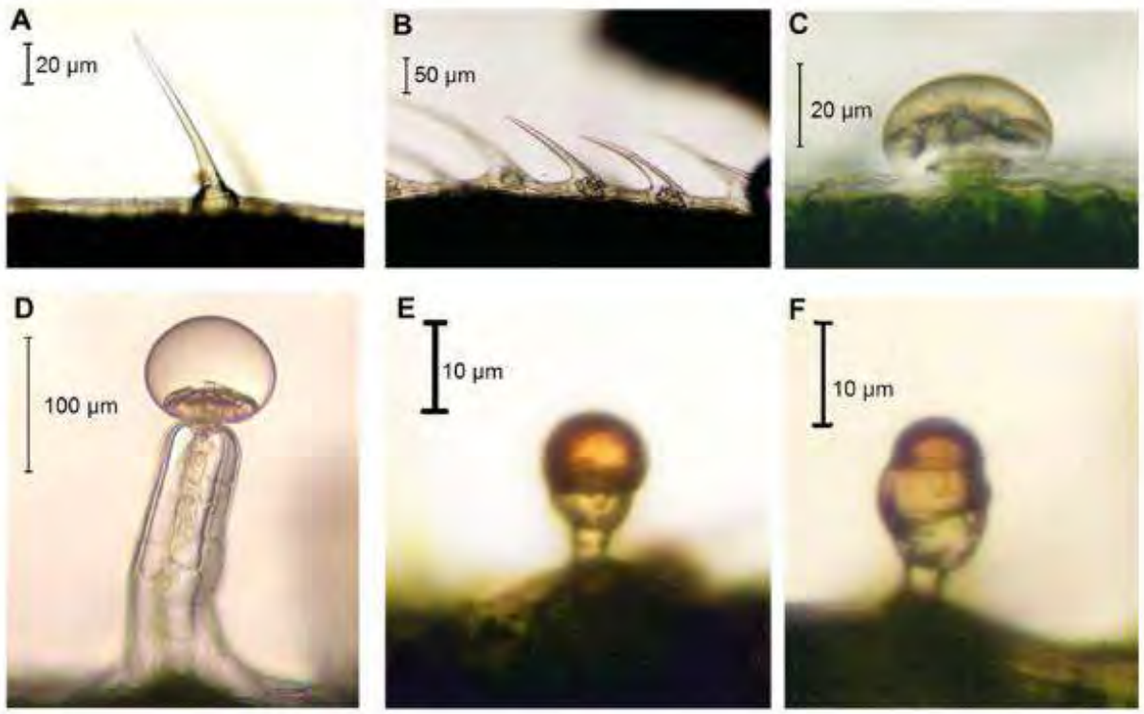


FIGURE 3 | Hemp trichome types. (A) Unicellular non-glandular trichome; **(B)** cystolythic trichomes; **(C)** capitate sessile trichome; **(D)** capitate-stalked trichome; **(E)** simple bulbous trichome; **(F)** complex bulbous trichome. Images kindly provided by Dr. David J. Potter.

- Terpenos
- Flavinoides
- Proteínas
- Alcoholes
- Cétonas
- Esteres
- Esteroides
- Fenoles
- Hidrocarburos
- Pigmentos
- Compuestos de nitrógeno
- Enzimas
- Glicoproteínas
- Aldehídos

Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, Marijuana) and the Cannabinoids [Health Canada, 2013]. N.p., 12 June 2013.

Cell PRESS

Neuron
Review

Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function

Pablo E. Castillo,[1,*] Thomas J. Younts,[1] Andrés E. Chávez,[1] and Yuki Hashimotodani[1]
[1]Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA
*Correspondence: pablo.castillo@einstein.yu.edu
http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020

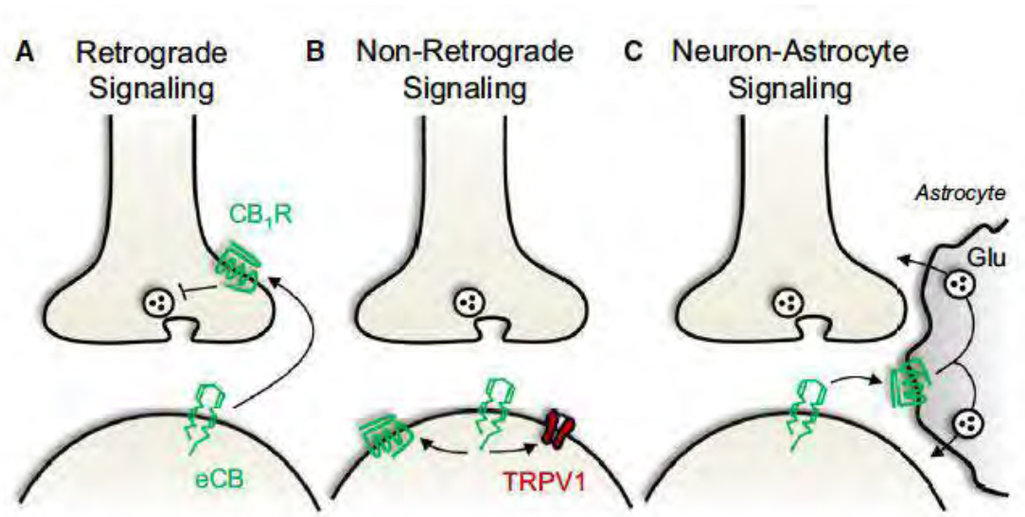
Sistema de señales de comunicación inter celular
Altamente conservado durante la evolución

(CB1R) 2 (CB2R)

LE: anandamida

2-araquidonoilglicerol (2-AG).

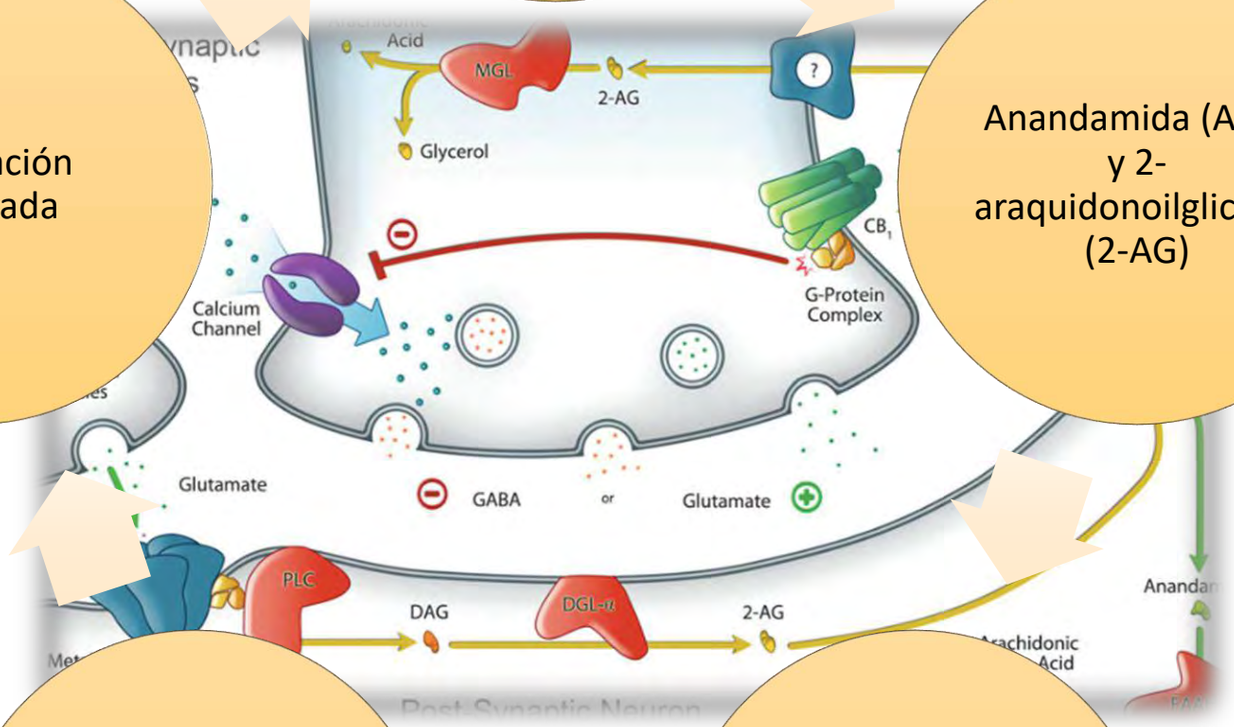
Localización ubicua en el organismo



Receptor	Localización
CB1	Neurona, glía, glándulas, tejido reproductivo (testículos), vasculatura
CB2	Linfocito B, neutrófilo, macrófago
TRPV1	Neuronas

Mensajeros mas abundante.

Señalización retrógrada



Anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG)

Regulan funciones neuronales.

Moduladores de la función **SINÁPTICA**.

PROCESOS QUE YA SUCEDIERON

T.R. Deer et al. (eds.), Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches.2018

LIPOSOLUBILIDAD

VÍA ADMINISTRACIÓN	Biodisponibilidad	Pico plasmático	Vida media	Vida 1/2 eliminación **
INHALADA	10-56% *	3-10 minutos	2-3 horas	> 12 horas
ORAL	6-20 %*	1-3 horas	6-8 horas	>48 horas
SUBLINGUAL	31-45%	30 min - 1 hora	4 horas	24-36 horas
VÍA RECTAL	20-40%	15 minutos	12h	Nd*
TÓPICA	10-40%	1.4 – 2 horas	48	Nd*
ENDOVENOSA	50%	10 min	5 horas	Nd*

EJP
European Journal of Pain
EFIC

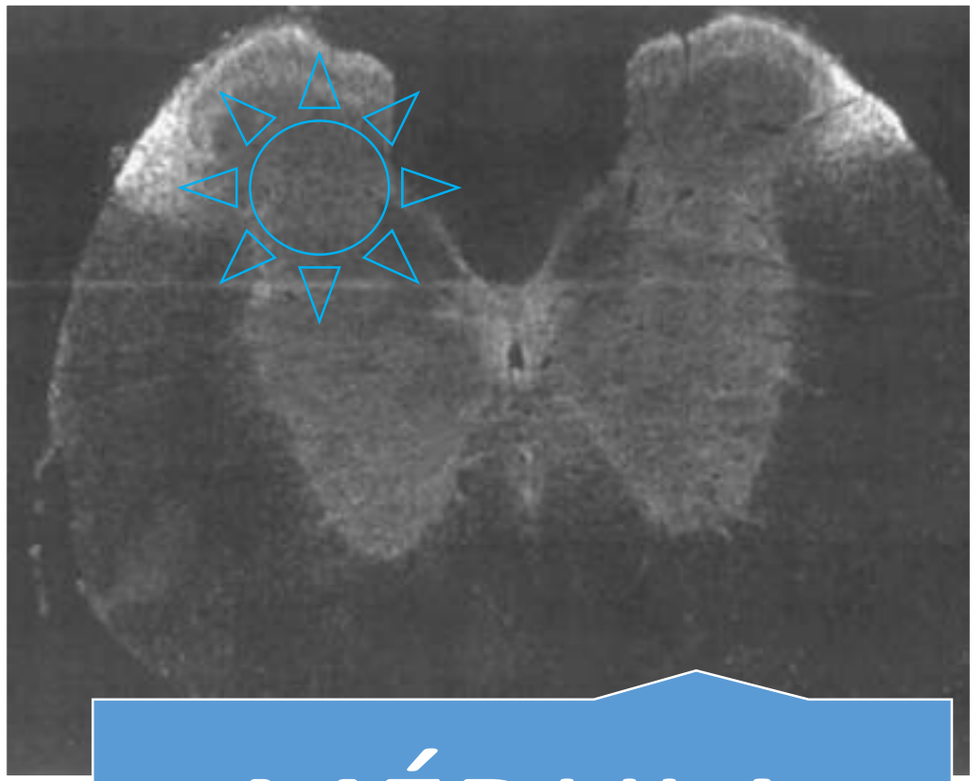
ORIGINAL ARTICLE | Free Access

European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management

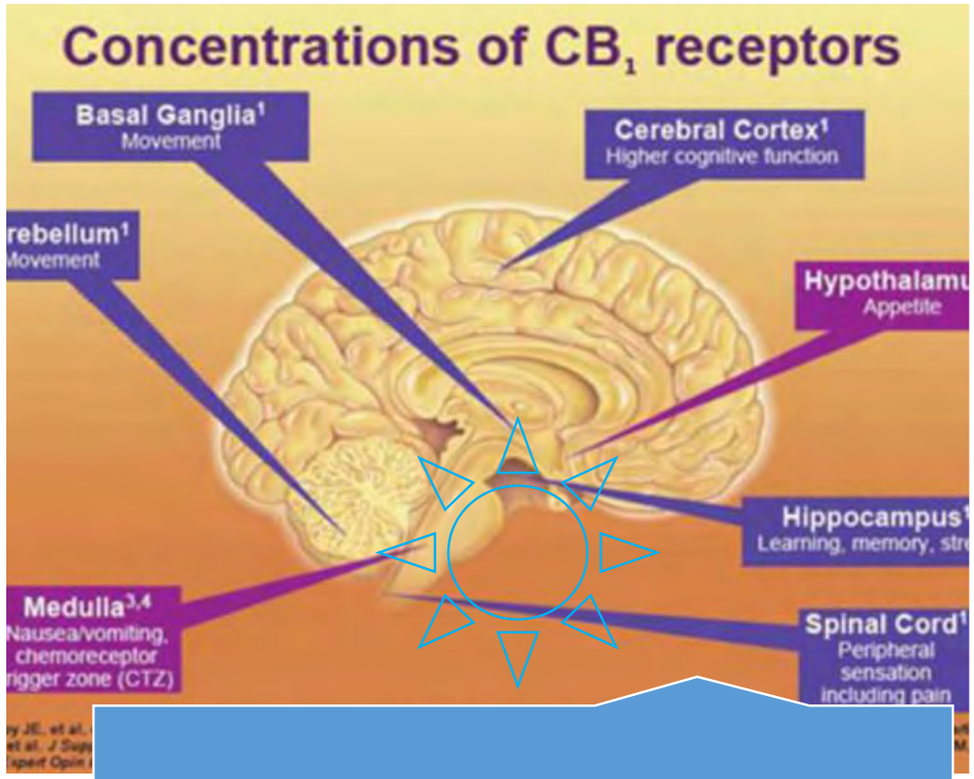
Winfried Häuser, David P. Finn, Eija Kalso, Nevenka Krcevski-Skvarc, Hans-Georg Kress, Bart Morlion, Serge Perrot, Michael Schäfer, Chris Wells, Silviu Brill

First published: 03 August 2018 | https://doi.org/10.1002/ej.1297

Funding information The project was funded in full by EFIC – European Federation of IASP Chapters.



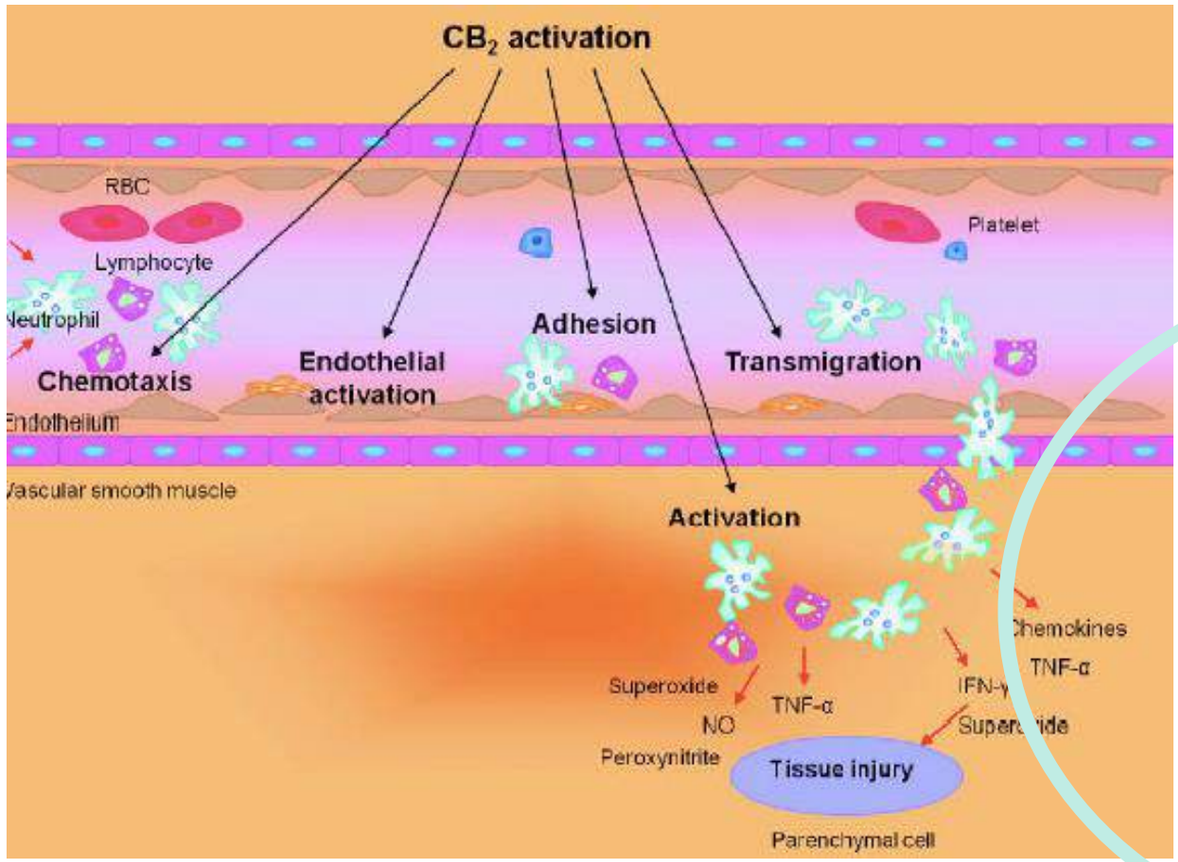
MÉDULA

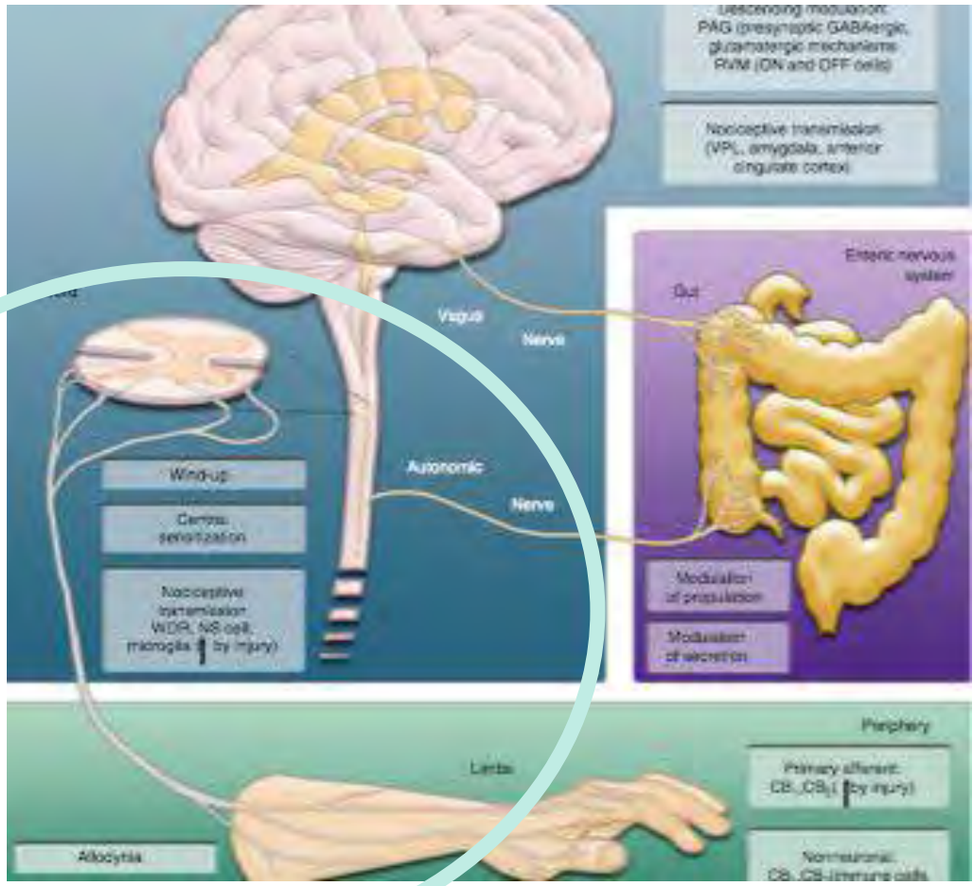


SNC

CB2

Macrófagos,Monocitos, Células B, Hígado, Bazo, Amígdalas ,SNC, SNE





T.R. Deer et al. (eds.), Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches,

Múltiples procesos fisiológico

EJP European Journal of Pain
EFIC
ORIGINAL ARTICLE | Free Access

European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management

Winfried Häuser, David P. Finn, Eija Kalso, Nevenka Krcevski-Skvarc, Hans-Georg Kress, Bart Morlion, Serge Perrot, Michael Schäfer, Chris Wells, Silviu Brill

First published: 03 August 2018 | https://doi.org/10.1002/ejp.1297

Funding information The project was funded in full by EFIC – European Federation of IASP Chapters.

Dolor

Eje HHA

Fisiología ósea

Umbral convulsivo

PIC

Sistema inmune

Apetito
Nauseas

Humor

Digestión

ACC Paliativos
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Two FDA Approved Cannabinoids

Dronabinol and Nabilone.

Aproved for Nausea and Vomiting asociated to cancer chemotherapy.

Appetite stimulation for wasting Ilnesses. HIV

JAMA June 23/30, 2015 Volume 313, Number 24

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 Schmidlkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

EJP European Journal of Pain

EFIC

ORIGINAL ARTICLE | Free Access

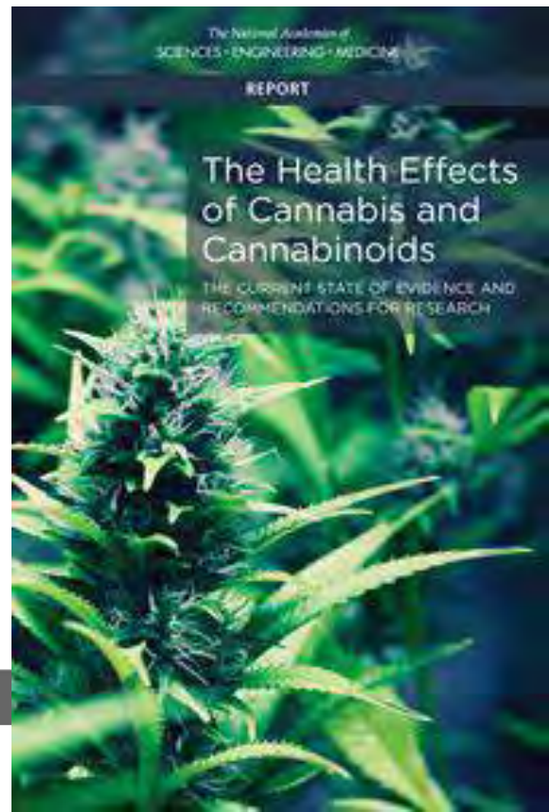
European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management

Winfried Häuser, David P. Finn, Eija Kalso, Nevenka Krcevski-Skvarc, Hans-Georg Kress, Bart Morlion, Serge Perrot, Michael Schäfer, Chris Wells, Silviu Brill

First published: 03 August 2018 | https://doi.org/10.1002/ejp.1297

Funding information The project was funded in full by EFIC – European Federation of IASP Chapters.

- ¿Pruebas sustanciales de que el cannabis es un tratamiento efectivo para el dolor crónico en adultos?.



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 Schmidlkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

OBJETIVO RS de los beneficios y los eventos adversos de cannabinoides. 2002 a abril de 2015.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS SF36, EVA.

79 RCTs were included (No. or reports [No. of patients])[b]
- 28 Nausea and vomiting due to chemotherapy (37 [1772])
- 28 Chronic pain (63 [2454])
- 14 Spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia (33 [2280])
- 4 HIV/AIDS (4 [255])
- 2 Sleep disorder (5 [54])
- 2 Psychosis (9 [71])
- 2 Tourette syndrome (7 [36])
- 1 Anxiety disorder (1 [24])
- 1 Glaucoma (1 [6])
- 0 Depression

RESULTADOS

79 ensayos (6462 participantes

La mayoría de los ensayos mostraron una mejoría en los síntomas.

Significancia estadística baja para dolor.

NÁUSEAS Y VÓMITOS (47% frente a 20%; [OR], 3,82 [IC 95%, 1,55-9,42}

REDUCCIÓN DEL DOLOR (37% frente a 31%; OR, 1,41 [IC 95%, 0,99 a 2,00].

I**ESCALA DE ESPASTICIDAD DE ASHWORTH** disminución (−0.36 [IC 95%, −0.69 a −0.05]

PLACEBO 90% - MARIHUANA CON CANNABINOIDES SINTÉTICOS!!!!

JAMA. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358

COMPARADOR DIFERENTE AL PLACEBO

- 28 estudios (1772 participantes) .
- 14 nabilona
- 3 dronabinol
- 1 nabiximols
- 4 levonantradol
- 6 THC.
- 2 combinada de dronabinol con ondansetrón o proclorperazina.
- 8 placebo.

Todos los estudios sugirieron un mayor beneficio de los cannabinoides en comparación con ambos comparadores activos y placebo.

OR, 3,82 [IC del 95%, 1,55 a 9,42].

Duran M, l. Pr eliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapyinduce nausea and vomiting. Br J Clin Pharmacol.2010;70(5):656-663.
Meiri E, Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Curr Med Res Opin. 2007;23(3):533-543.

Review

Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence

Mellar P. Davis, MD

4º Congreso Internacional de cuidado paliativo integrativo e innovador

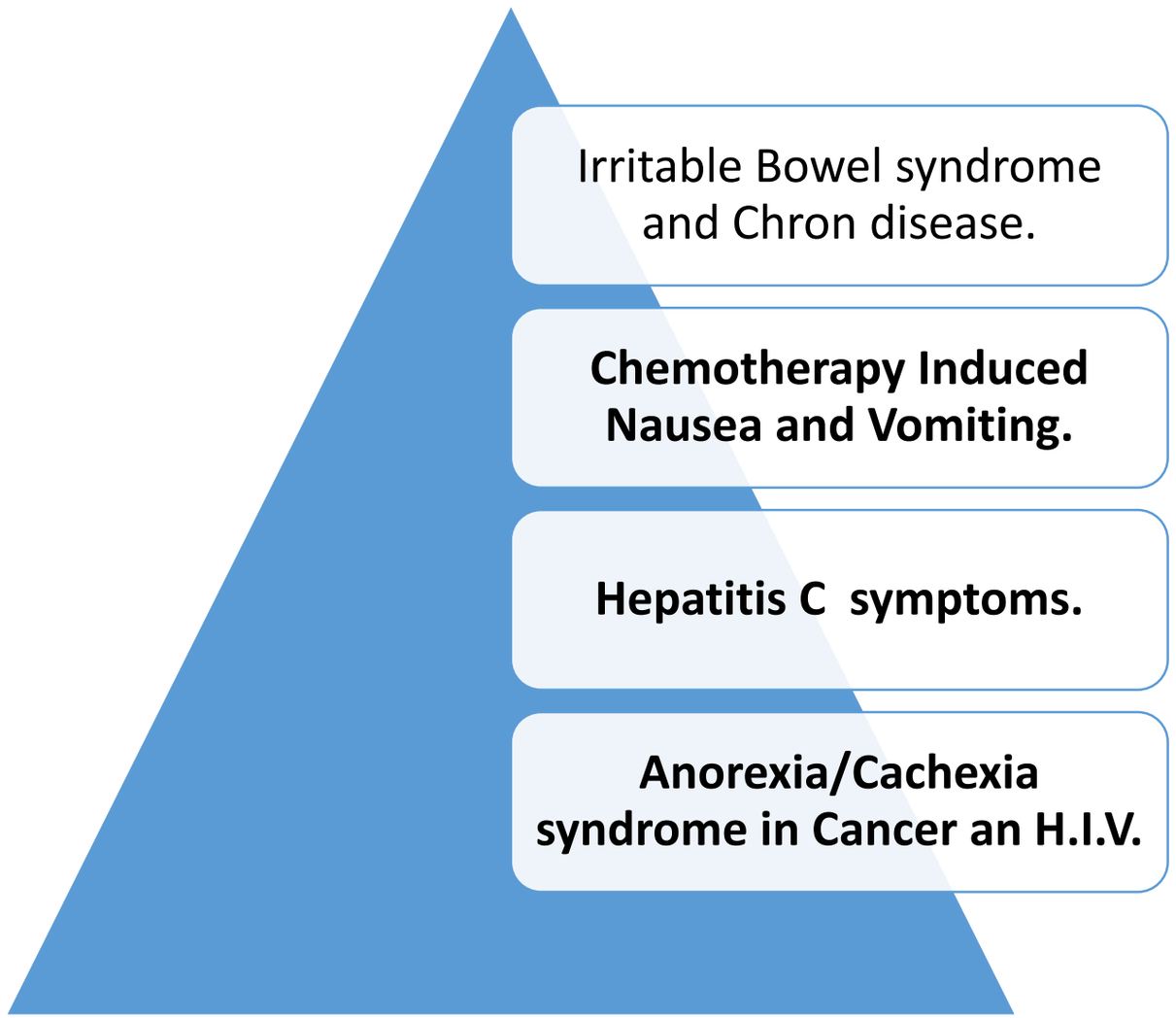
Dronabinol y la nabilona son mejores antieméticos por **NVQT** que ciertos neurolépticos. (A1)

MA: modulación alostérica negativa de los 5HT3 (ANTAGONIZA)

Como segunda línea debe ser un antagonista receptor 5HT3

ACC Paliativos
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Cannabinoids in Gastroenterologic dissorders.



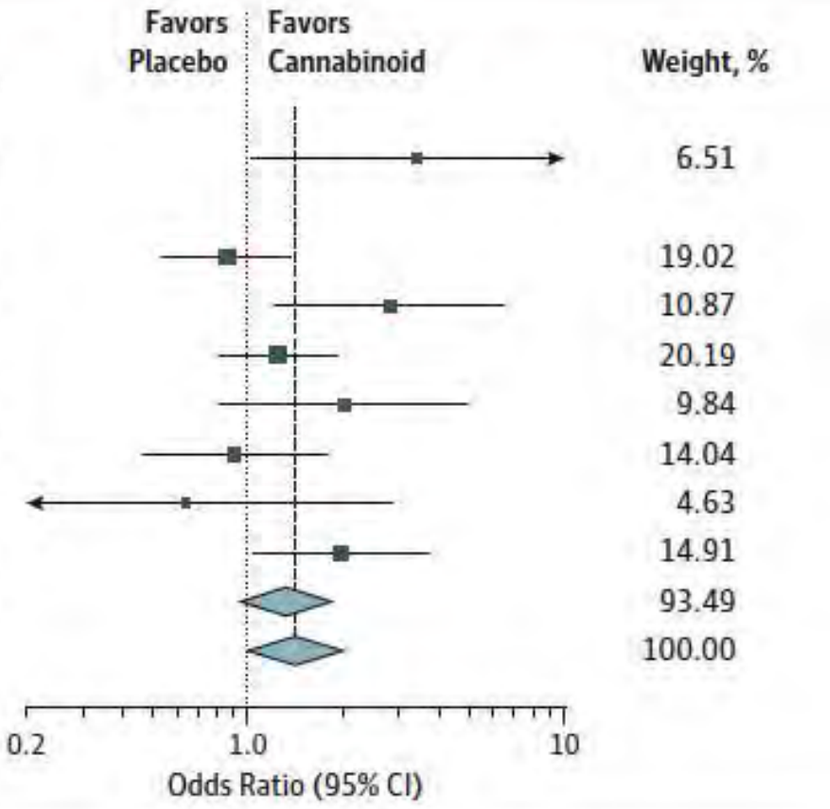
Machado Rocha FC. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl). 2008.

Prentiss D, Power R, Balmas G, et al. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004.

DOLOR CRÓNICO (TODOS LOS TIPOS)

Figure 2. Improvement in Pain

Improvement in Pain With Cannabinoid vs Placebo by Study	Cannabinoid Events No.	Cannabinoid Events Total No.	Placebo Events No.	Placebo Events Total No.	Odds Ratio (95% CI)
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)



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

TODO TIPO DE DOLOR!

Cannabinoids in Neurophatic Pain

- Conditions associated with neurophatic pain.
- Finding even modest benefit is important given the limited options.
- **NNT to achivve 30% pain reduction is 3.5 for Cannabis.**

Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(1):80-86.

Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005–2009. Cannabinoids. 2010;5:1-21.

Abrams D. Cannabinoids in Pain and Palliative Care: An Update [Abstract].

Available at http://www.cannabis-med.org/meeting/ Cologne2013/reader.pdf. Last accessed October 30,2014.

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

Medline y Cochrane para identificar RS, metanálisis, ECAs con evaluación dolor neuropático.

ECAS excluidos: intervención vrs placebo, tamaño de muestra de <10 pacientes y NeP inducido por QT.

- Calidad de la evidencia de analgésico.
- Eficacia
- Efectos secundarios
- Facilidad de uso.

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

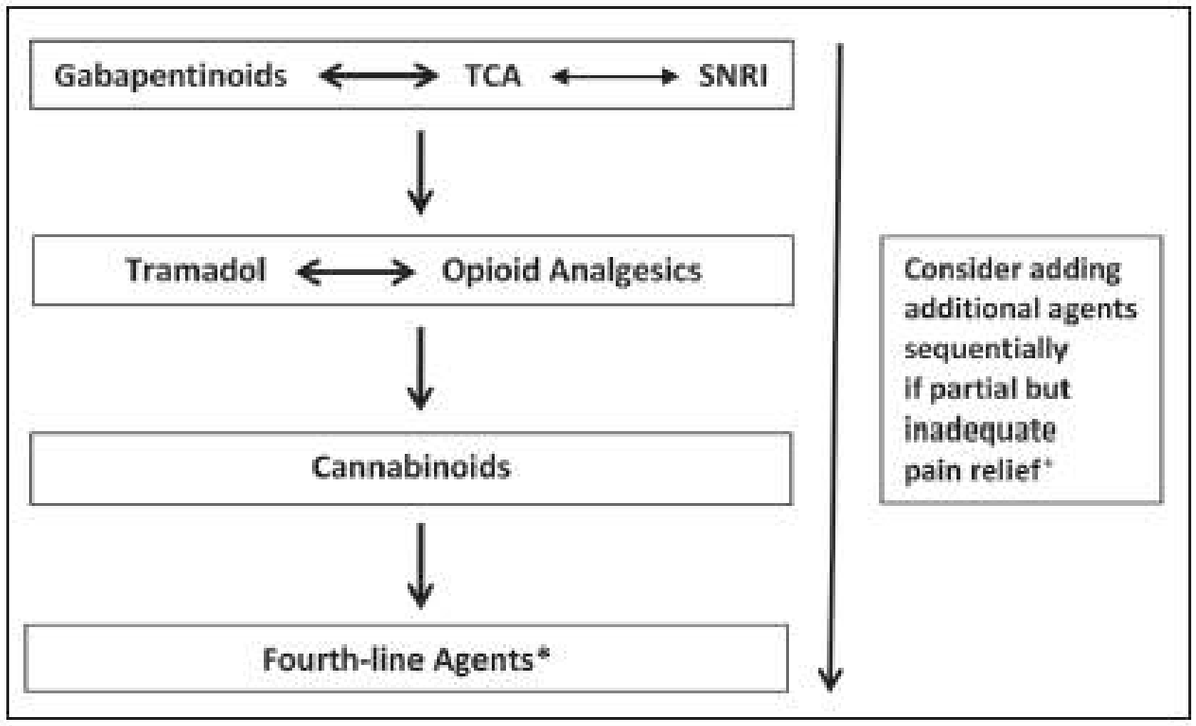


Figure 1) *Algorithm for the pharmacological management of neuropathic pain. *Topical lidocaine (second line for postherpetic neuralgia), methadone, lamotrigine, lacosamide, tapentadol, botulinum toxin; +Limited randomized controlled trial evidence to support add-on combination therapy. TCA Tricyclic antidepressants; SNRI Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*

- PRIMERA LÍNEA gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos, 5HT
- SEGUNDA LÍNEA : Tramadol y opiáceos de liberación controlada
- TERCERA LÍNEA Cannabinoides
- CUARTA LÍNEA metadona, anticonvulsivos con menor evidencia de eficacia (p. ej., lamotrigina, lacosamida),tapentadol y toxina botulínica.
- Se requieren estudios adicionales para examinar cabeza a cabeza comparaciones entre analgésicos, combinaciones de analgésicos, resultados a largo plazo y tratamiento de NeP pediátrico, geriátrico y central.

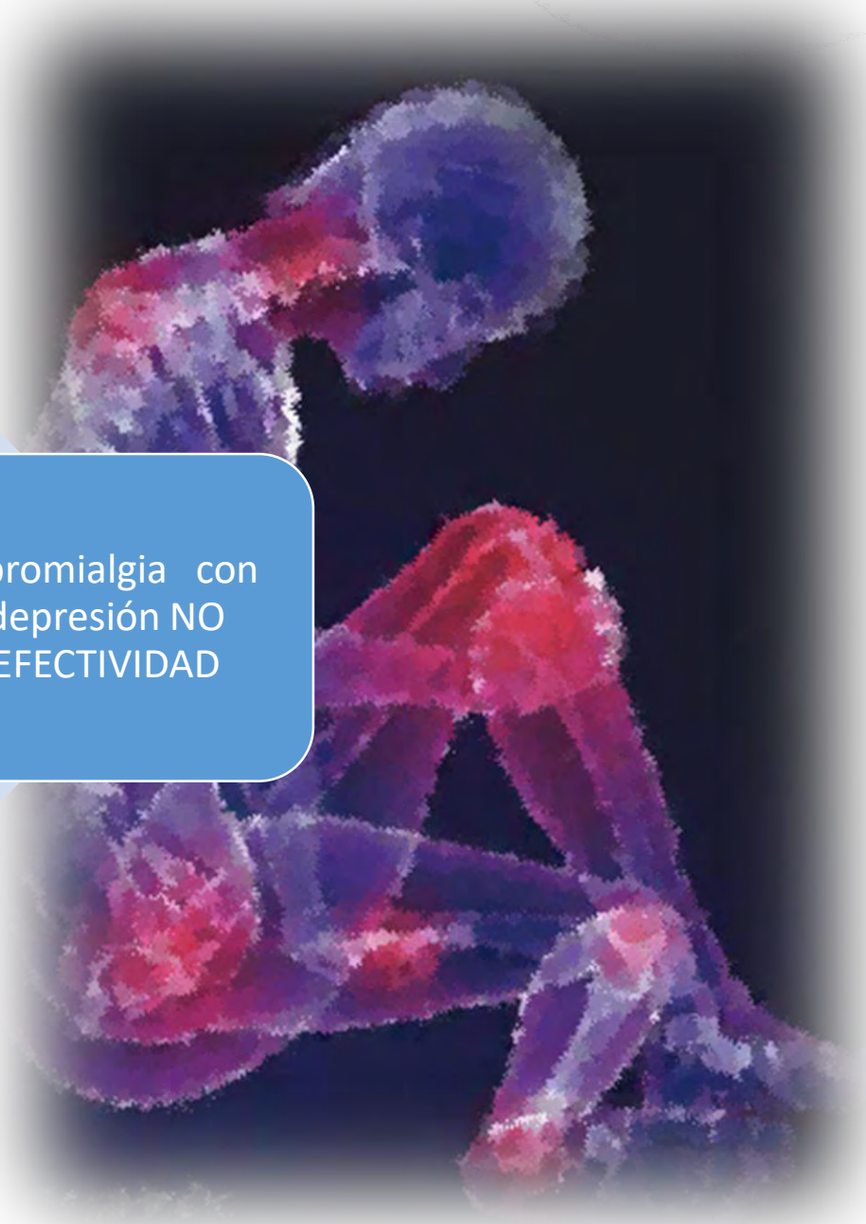
DOLOR NOCICEPTIVO

NO es efectivo en el **dolor nociceptivo agudo.**

En el dolor crónico nociceptivo de AR, fibromialgia, cáncer

REDUCCIÓN DEL DOLOR ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN TORNO AL 30%.

Fibromialgia con depresión NO EFECTIVIDAD



Kraft B. Is there any clinically relevant cannabinoid-induced analgesia? Pharmacology. 2012;89(5-6):237-246.

Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? Br J Anaesth. 2010;105(Suppl 1):i69-i85.

DESÓRDENES NEUROPSIQUIÁTRICOS

- Multiple Scleroiss.
- Postraumatic stress dissorder.

EVIDENCE-BASED PRACTICE RECOMMENDATION

The American Academy of Neurology asserts that clinicians might offer oral cannabis extract to patients with multiple sclerosis to reduce patient-reported symptoms of spasticity and pain (excluding central neuropathic pain).

(http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47909. Last accessed November 10, 2014.)

Level of Evidence: A (Established as effective for the given condition in the specified population)

Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2011;25(3):187-201.

Passie T, Emrich HM, Karst M, Brandt SD, Halpern JH. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: a review of the clinical and neurobiological evidence. Drug Test Anal. 2012;4(7-8):649-659.

Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). CNS Neurosci Ther. 2009;15(1):84-88. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav. 2013;29(3):574-577.

MUltiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial

John Peter Zajicek,[1] Jeremy C Hobart,[1] Anita Slade,[1] David Barnes,[2] Paul G Mattison,[3] on behalf of the MUSEC Research Group

- Doble ciego, controlado con placebo Fase II
- 279 ptes, con EM estable en 22 centros de UK
- Aleatorio para cannabis n=144 placebo n= 135
- Estratificado por centro, capacidad para caminar, uso de medicación antiespasmódica

- Dosis de dos semanas dosis de titulación
- 5mg a un máximo de 25 mg de THC
- FASE DE MANTENIMIENTO: 2 SEMANAS
- RESULTADO: SE EVIDENCIÓ CAMBIO EN LA RIGIDEZ MUSCULAR

Table 3 Response rates in categorical rating scales for relief from symptoms at weeks 4, 8 and 12—frequency table per visit

	Week 4		Week 8		Week 12	
Symptom †	Cannabis extract (N=143) n (%)	Placebo (N=134) n (%)	Cannabis extract (N=143) n (%)	Placebo (N=134) n (%)	Cannabis extract (N=143) n (%)	Placebo (N=134) n (%)
Muscle stiffness	44 (30.8)	20 (14.9**)	41 (28.7)	22 (16.4***)	42 (29.4)	21 (15.7***)
Body pain	40 (28.0)	23 (17.2**)	43 (30.1)	26 (19.4***)	40 (28.0)	25 (18.7)
Muscle spasms	40 (28.0)	26 (19.4*)	42 (29.4)	29 (21.6*)	44 (30.8)	18 (13.4***)
Sleep quality	60 (42.0)	25 (18.7***)	51 (35.7)	23 (17.2***)	48 (33.6)	26 (19.4**)

CANNABINOIDES Y DISGEUSIA

Queja común durante la QT en estadios IV

Compromiso nutricional.

Dronabinol (5mg/día) evidencia moderado pues

NO diferencia significativa con megestrol.

Mejor evidencia: suplementos de zinc (50 mg, 3 veces al día).

Davis, M. (2016). Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. Journal Of The National Comprehensive Cancer Network, 14(7), 915-922.

¿CANNABINOIDES SINTÉTICOS?

Otra empresa de cannabis medicinal llega a Colombia

La canadiense Canopy Growth pagará US$90 millones en acciones por Colombian Cannabis, en distintas etapas.

Khiron, cannabis colombiano abre en la bolsa de Toronto

La firma que inició operaciones en Colombia, debutó en el mercado bursátil de Canadá.

ELSEVIER

European Journal of Pharmacology 353 (1998) 23–31

ejp

An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity

Shimon Ben-Shabat [a], Ester Fride [a], Tzviel Sheskin [a], Tsippy Tamiri [b], Man-Hee Rhee [c], Zvi Vogel [c], Tiziana Bisogno [d], Luciano De Petrocellis [e], Vincenzo Di Marzo [d],

SINERGIA

Mechoulam -Shabat

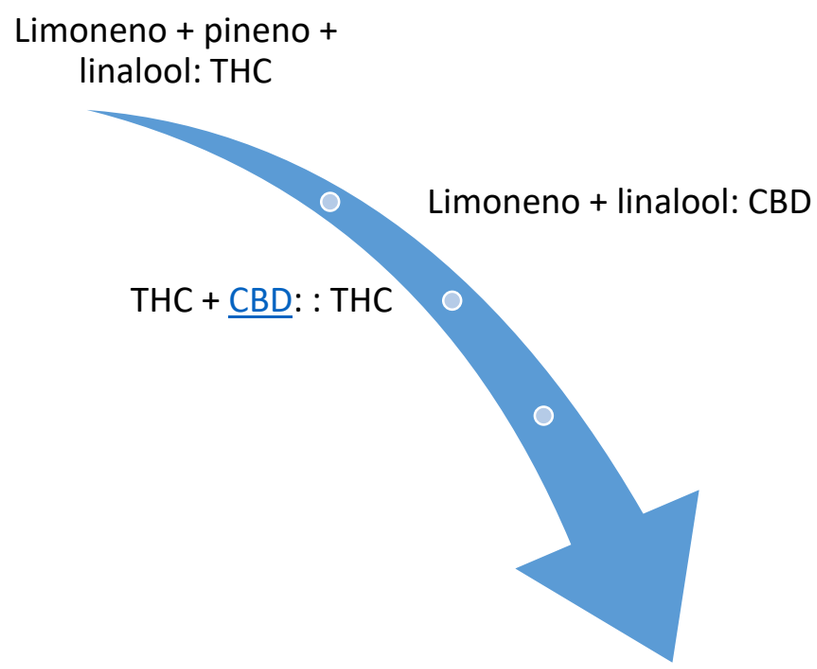
incremento en la actividad de un cannabinoide por presencia ésteres de un ácido graso.

2 AG potencia x 2 Linoleil-Glicerol, 2 Palmitoil-Glicerol

Cannabinoides-terpenos – flavonoides

CANNABINOIDES, TERPENOS Y EL EFECTO SÉQUITO

TERPENO	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA	SINERGISMO CANNABINOIDES
LIMONENE	Ansiolítico, antidepresivo promueve apoptosis en Cáncer de Seno, antibacteriano	CBD,CBDG, THC
MIRCENCE	Mas prevalente con actividad ansiolítica, sedativa anti inflamatoria	THC, CBD
PINENE	Antiinflamatorio, bronco dilatador, inhibidor N acetil colinesterasa	CBD, THC
LINALOL	Sedativo, analgésico , anticonvulsivante .	CBD, CBDG, THC, THCV
CARIOFILLENE	Antimalarico , cito protector gastrico, agonista CB2 selectivo, antipruriginoso	CBD,THC
OXIDO CARIOFILLENE	Antifúngico, insecticida	THC,CBD, CEGA
NERIDOL	Sedativo, antimalarico	THC,CBN



CONCLUSIONES .

- La mejor evidencia apoya el uso en náuseas y los vómitos relacionados con QT, síndromes de dolor específicos y la espasticidad de la EM.
- Para la mayoría de las condiciones la evidencia no cumple con los estándares de la FDA.
- No se pueden extrapolar estudios de marihuana y cannabinoides aislados, son muchos los componentes que sinergizan el efecto.
- Faltan ensayos clínicos que soporten la evidencia al uso de cannabinoides sintéticos.
- La evidencia en limitada para otras situaciones clínicas en las que hay estudios a favor tales como trastornos de ansiedad, convulsiones refrectarias, calidad de sueño, anorexia por cáncer, SII, espasticidad por lesión ME, trastornos motores, abstinencia por sustancias adictivas, salud mental en esquizofrenia.