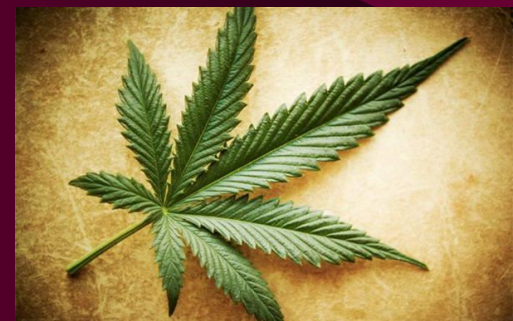


Cannabis Medicinal

Uso Medicinal y Toxicología



Dr Sergio Mendes Garrido
UBA - CeMPaD

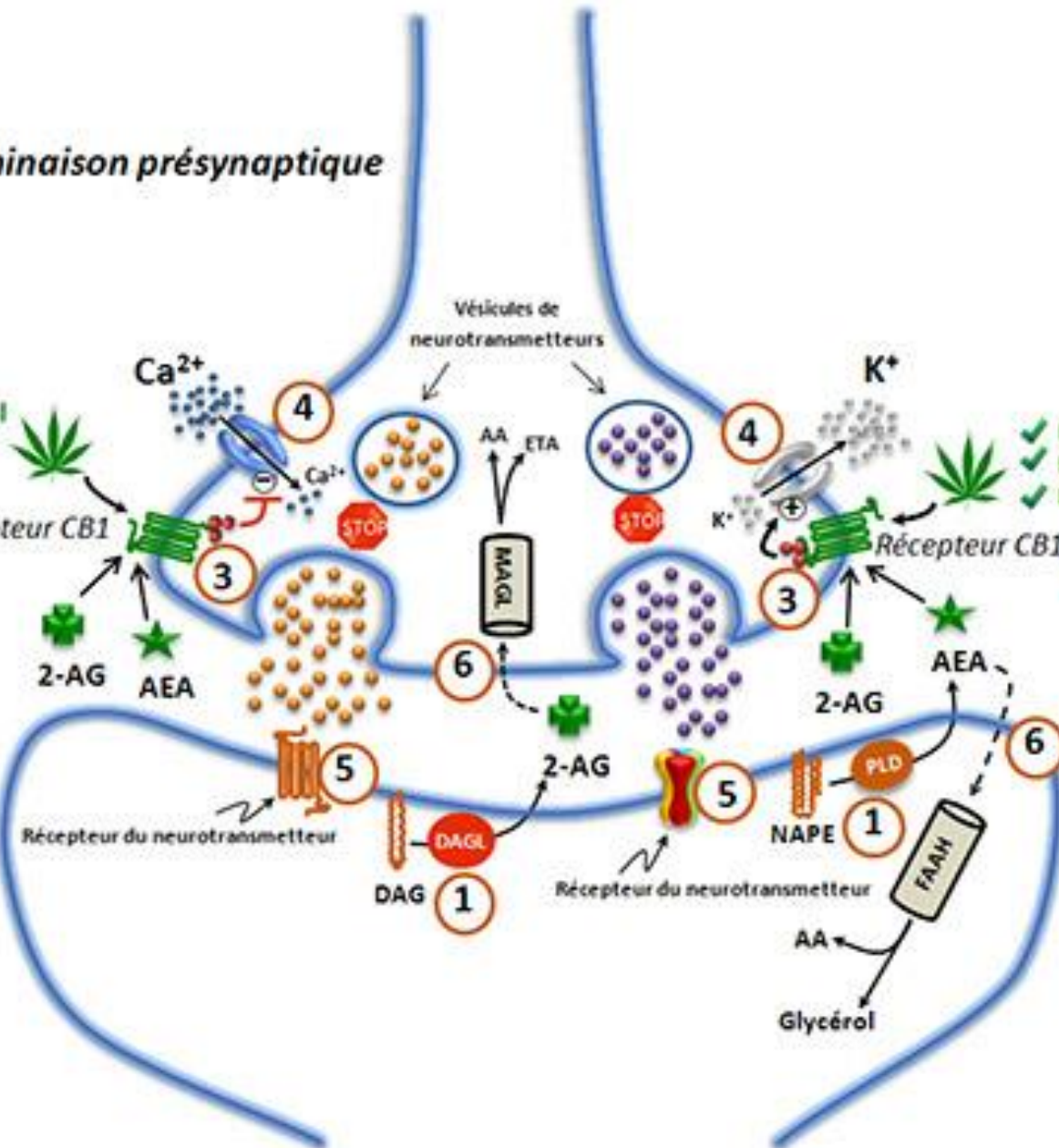
- El científico Dr Mechoulam (video YouTube)
- A Report of The National Academies of Sciences – Engineering – Medicine: The Health effects of Cannabis and Cannabinoids: Current State of Evidence and Recommendations for Research 2016
- Information for Health Care Professionals **Cannabis (marihuana, marijuana)** and the cannabinoids (Health Canada) 2013
- Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? Javier Fernández Ruiz. Rev Neurol 2012,54 (10)

Terminaison présynaptique

- ✓ Le THC
- ✓ Le dronabinol
- ✓ Le nabilone

- ✓ Le THC
- ✓ Le dronabinol
- ✓ Le nabilone

Terminaison postsynaptique



● CB1 presente:

1. Cerebro
2. Pulmones
3. Sistema vascular
4. Músculos
5. Tracto gastrointestinal
6. Órganos reproductivos

● CB2 presente:

1. Bazo
2. Huesos
3. Piel

● CB1 + CB2 presente:

1. Sistema inmune
2. Hígado
3. Médula ósea
4. Páncreas



●●● CB1 presente:

1. Córtex
2. Núcleo caudado y putamen (nucleus accumbens)
3. Ganglios basales
4. Hipotálamo
5. Cerebelo
6. Hipocampo
7. Amígdala
8. Médula espinal

★ CB2 presente:

Células gliales

● CB1 + CB2 presente:

1. Tronco encefálico

Clase de receptores Cannabinoides

Verdaderos:

CB1
CB2

Canales Na:

Nav1.1,
Nav1.2,
Nav1.5

Huérfanos:

GPR55,
GPR119,
GPR18,
GPR30

Canales Ca:

L-Type,
N-Type,
P/Q-Type,
t-Type

Canales K:

K-ATP,
TASK-1,
TASK-3,
TREK-1,
Kv1.2,
Kv1.5,
Kv3.1,
Kv4.3

Nucleares:

PPARalfa,
PPARbeta/delta,
PPARgamma

Serotonina:

1a,
2a,
3

TRPs:

TRPV1,
TRPV2,
TRPV3,
TRPV4,
TRPA1,
TRPM8

Otros:

nAChRs,
GlyRs,
NMDARs,
alfa2

Opiodes:

mu,
delta

Productos derivados del Cannabis

- Exudado resinoso seco de los extremos: Hashish
- Hojas secas y brotes en flor de la planta, se comen o se hace una bebida: Bhang
- Masas resinosas de hojas chicas e inflorescencias: Ganja
- Las flores o cogollos, se pueden:
 - Fumar
 - Vaporizar
 - Productos alimenticios: Comer o beber
 - Cremas

- El aceite se extrae del material vegetal usando disolventes orgánicos, tales como etanol, hexano, butano, o CO₂ supercrítico (o subcrítico).
- Puede contener hasta 75 por ciento de Δ 9-THC- versus 5 a 20 por ciento en la hierba o resina (Raber et al., 2015).

Vías de administración

Farmacocinética

- La vía de administración del cannabis puede afectar:
 - el inicio,
 - la intensidad,
 - la duración de los efectos psicotrópicos,
 - los efectos sobre los sistemas orgánicos y
 - el potencial adictivo y las consecuencias negativas asociadas con su uso (Ehrler et al., 2015).

- Cuando el cannabis es **fumado**, el $\Delta 9$ -THC difunde rápidamente al cerebro, provocando una **percepción de alta** en cuestión de **segundos a minutos**.
 - Los niveles sanguíneos de $\Delta 9$ -THC alcanzan un máximo después de aproximadamente 30 minutos
 - Luego disminuyen rápidamente en 1 a 3,5 horas (Fabritius et al., 2013; Huestis et al., 1992).
- **Vaporizado** tiene un inicio, pico y duración que son **similares a los del fumado** y produce una alta similar (Abrams et al., 2007).

- Ingesta:
 - no produce efectos durante 30' a 2 hs
 - la percepción alta es relativamente prolongada, durando de 5 a 8 horas o incluso más.
- La acción lenta del cannabis ingerido oralmente se debe a que el $\Delta 9$ -THC es absorbido por el intestino y transportado al hígado (primer paso hepático) donde se convierte en 11-OH-THC, un metabolito equipotente y de mayor duración (Huestis et al., 1992).

- Los productos comestibles hacen más difícil valorar los efectos intoxicantes debido al inicio retardado y variable.
- En consecuencia, los comestibles se han vinculado a la **ingestión de cantidades excesivas** de cannabis bajo la percepción errónea de que la dosis inicial no había producido el efecto deseado (Ghosh y Basu, 2015; MacCoun y Mello, 2015).
- La disponibilidad de comestibles también se ha asociado con un aumento de las **tasas de ingestión pediátrica accidental** de cannabis (Wang et al., 2014).

- Los cannabinoides también pueden ser **absorbidos a través de la piel y las mucosa**, por lo que a veces se emplean cremas tópicas, parches, aerosoles vaginales y supositorios rectales y se utilizan como una forma de administrar $\Delta 9$ -THC (Brenneisen et al., 1996).
- Una amplia selección de productos derivados del cannabis también están disponibles en forma de alimentos y aperitivos, bebidas, ropa y productos de salud y belleza.

THC

Sist. Cardiovascular:

Taquicardia, hipertensión arterial sistólica en posición supina e hipotensión ortostática, opresión precordial, HTA.

Sist. Respiratorio:

Congestión nasal, sensaciones punzantes y urentes en boca e istmo de las fauces, tos seca, broncodilatación.

SNC:

primero: desinhibición, risa espontánea, sensación de relajación, ensueño

luego: alucinaciones, alteraciones de la percepción del tiempo, distorsión y aumento de la percepción de estímulos externos.

Ocular:

Inyección conjuntival, miosis (puede tener midriasis)

Canabidiol (CBD)

- El CBD **carece** de las propiedades intoxicantes del Δ 9-THC, por esta razón, se ha considerado tradicionalmente como **no psicoactivo**.
- El CBD muestra **afinidad muy baja** para los receptores cannabinoides CB1 y CB2 (Thomas et al., 2007), pero podría ser capaz de **modular negativamente CB1** a través de un mecanismo **alostérico** (Laprairie et al., 2015)
- El CBD puede interferir con la **desactivación de la anandamida** de la molécula endocannabinoide, ya sea dirigiendo su captación o su degradación enzimática, catalizada por amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) que podría activar indirectamente CB1 (De Petrocellis et al., 2011; Al., 2015).

- El CBD es también un agonista conocido de:
 - receptores 5-HT_{1A} de serotonina (Russo et al., 2005)
 - receptores transitorios de receptores vanilloides tipo 1 (TRPV1) (Bisogno et al., 2001).
- También **puede potenciar** la señalización del receptor de adenosina mediante la inhibición de la inactivación de la **adenosina**, lo que sugiere un potencial **papel terapéutico en el dolor y la inflamación** (Carrier et al., 2006).
- Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de este compuesto pueden explicar sus posibles acciones neuroprotectoras (Scuderi et al., 2009).

- El **CBD** no es psicoactivo.
- Hacia 2005 era difícil de encontrar en las variables medicinales en EEUU.
- En Europa el grupo Hortapharm y GW Pharmaceuticals, fueron los primeros en reconocer el gran valor del **CBD**.

MEDICAMENTOS BASADOS EN CANNABINOIDES

No son **Nunca** de
Primera elección

- Marinol®: Dronabinol, (el nombre genérico del $\Delta 9$ -THC sintético)
- Syndros®: Dronabinol, es una formulación **líquida**, aprobada en julio de 2016 por la FDA para el tratamiento de pacientes:
 - Con náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y que no han respondido a las terapias antieméticas convencionales.
 - También para tratar la anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.



- Cesamet®: Nabilona (THC sintético)
 - náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y que no han respondido a las terapias antieméticas convencionales.
 - También para tratar la anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.
 - **Dolor crónico**



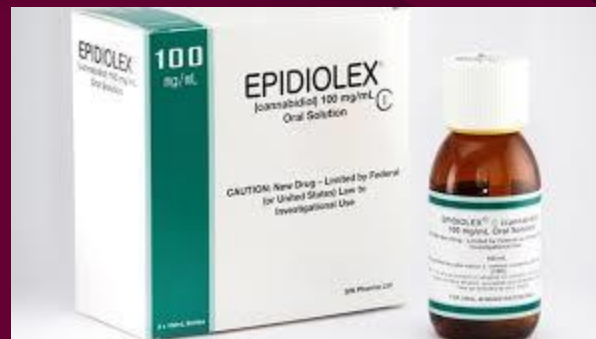
- Sativex®: Nabiximols, es un extracto etanólico de Δ^9 -THC y CBD en una proporción de uno a uno
 - Se administra como un spray oromucoso.
 - está indicado en el alivio sintomático de la esclerosis múltiple
 - tratamiento analgésico adjunto en pacientes con cáncer (Pertwee, 2012).
 - A partir de septiembre de 2016, nabiximols ha sido lanzado en 15 países, incluyendo Canadá, Alemania, Italia, España, el Reino Unido y ha sido aprobado en otros 12, pero no en los Estados Unidos.



En respuesta a la necesidad urgente expresada por los padres de los niños con epilepsia intratable, en 2013 la FDA permitió nuevos estudios con:

- Epidiolex®, un aceite de CBD concentrado (> 98 por ciento CBD)
 - como un medicamento anti-convulsivo para los síndromes Dravet y Lennox-Gastaut.

Aprobado el 25/6/2018



ORIGINAL ARTICLE

Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome

Orrin Devinsky, M.D., Anup D. Patel, M.D., J. Helen Cross, M.B., Ch.B., Ph.D.,
Vicente Villanueva, M.D., Ph.D., Elaine C. Wirrell, M.D., Michael Privitera, M.D.,
Sam M. Greenwood, Ph.D., Claire Roberts, Ph.D., Daniel Checketts, M.Sc.,
Kevan E. VanLandingham, M.D., Ph.D., and Sameer M. Zuberi, M.B., Ch.B., M.D.,
for the GWPCARE3 Study Group*

N ENGL J MED 378;20 NEJM.ORG MAY 17, 2018

[N Engl J Med 2018; 378: 1888-97]

- Total de 225 pacientes de 2 a 55 años con síndrome de Lennox-Gastaut participaron en el estudio y se dividieron en tres grupos.
- Grupo A: Dosis de 20 mg/kg/día tuvieron una **reducción media de las convulsiones del 41,9%**,
- Grupo B: Dosis de 10 mg/kg/día tuvieron una **reducción del 37,2%**
- Grupo C: Placebo: **reducción del 17,2%**.

- Aunque la dosis de 20 mg era ligeramente más efectiva, existía una ligera preferencia por la dosis menor, ya que se experimentaban **menos efectos secundarios**, que pueden incluir cansancio, reducción en el apetito, diarrea y alteraciones hepáticas.

- **Sólo siete pacientes abandonaron el ensayo por efectos adversos:**
 - seis del grupo de 20 mg
 - uno del grupo de 10 mg.

Pharmacology 21: 175–185 (1980)

Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients¹

Jomar M. Cunha, E.A. Carlini, Aparecido E. Pereira, Oswaldo L. Ramos, Camilo Pimentel, Rubens Gagliardi, W.L. Sanvito, N. Lander and R. Mechoulam

Departamento de Psicobiologia, Departamento de Medicina, Departamento de Neurologia, Escola Paulista de Medicina; Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Santa Casa, São Paulo, and Department of Natural Products, Pharmacy School, Hebrew University, Jerusalem

Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients

Pharmacology 21: 175-185 (1980)

- **Fase 1 del estudio:** 16 Voluntarios sanos. Doble ciego. Un mes. Se realizaron exámenes neurológicos y físicos, análisis de sangre y orina, ECG y EEG a intervalos semanales.
 - Grupo A: 8 voluntarios recibieron **placebo** (cápsulas iguales de glucosa).
 - Grupo B: a 8 voluntarios se le administraron **3 mg / kg diarios de Cannabidiol (CBD)**.
- **Fase 2 del estudio:** 15 **pacientes con epilepsia** secundaria generalizada con foco temporal se dividieron aleatoriamente en dos grupos. **Doble ciego**. Los medicamentos se administraron por hasta **4 1/2 meses**. Se realizaron exámenes clínicos y de laboratorio, EEG y ECG a intervalos de 15 o 30 días.
 - A lo largo del experimento, **los pacientes continuaron tomando los medicamentos** epilépticos prescritos antes de experimentar, aunque estos fármacos ya no controlaban los signos de la enfermedad..

- Grupo A: 7 pacientes placebo El estado clínico de 7 pacientes con placebo permaneció sin cambios mientras que el estado de 1 paciente mejoró claramente.
- Grupo B: 8 pacientes 200-300 mg diarios de CBD .
 - 4 permanecieron casi libres de crisis convulsivas durante todo el experimento
 - 3 pacientes demostraron una mejoría parcial en su condición clínica.
 - En 1 paciente fue ineficaz

Todos los pacientes y voluntarios toleraron el CBD muy bien y no se detectaron signos de toxicidad o efectos secundarios graves en los exámenes.

Se discute el uso potencial de CBD como un fármaco antiepiléptico y su posible efecto potenciador sobre otros fármacos antiepilépticos.

- **Acomplia®: Rimonabant** antagonista selectivo del CB1.

La FDA rechazó la autorización para RIMONABANT (Acomplia®) debido al grave riesgo de pensamientos suicidas, y al hecho de que el laboratorio fabricante no pudo demostrar su seguridad

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) anunció la suspensión de comercialización de rimonabant, comercializado por Sanofi-aventis como Acomplia e indicado para la pérdida de peso, después de haber detectado un aumento de casos notificados de trastornos psiquiátricos graves, según informó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).



- **Inhibidor de la FAAH (2016)**

Test medicamento en Centro de Investigaciones cerca de Rennes Francia

Final Fase 1: 8 pacientes sanos

Después de una semana de tomar la medicación, uno de los ptes presenta visión borrosa antes de ir a dormir, al día siguiente no se siente bien, es internado y finalmente presenta **muerte cerebral**

Otros 5 ptes son internados en estado grave, pero revierten el cuadro.

Cada persona es más o menos receptiva a esta medicina

Cada caso es diferente por lo tanto el tiempo y las dosis del tratamiento dependerá de cada patología

Cuanto mas grave mas será el tratamiento

Esta medicina es: natural, orgánica

Elaborada exclusivamente con las flores de cepas especialmente seleccionadas para efectos medicinales

En su maceración la potenciamos con la formula de contención seleccionada de medicina bioenergetica arquetipica de flores y hierbas del uruguay (MBU)

Además pasa por sesión de biomagnetismo alcalinizando la esencia lo cual ayuda a neutralizar el pH de nuestras células

Luego elevamos su frecuencia en sesión de reiki

En su control de calidad cerramos el círculo energético péndulo de radiestequia

Hecho con amor!!!

www.facebook.com/aceitedelpepe
aceitedelpepe@gmail.com

ACEITE MEDICINAL DE CANNABIS CBD - CANNABIDIOL

Actúa directo en nuestro sistema
de endocannabinoides
Solo para uso terapéutico,
no genera efectos psicotrópicos



- INDICACIONES

Regulador del humor
Regulador del sueño
Normalizador del humor
Regula el dolor
Efecto antiproliferativo de algunas células cancerosas
Modula la actividad neuronal atenuando la hiperexcitabilidad del paciente epiléptico.
Enfermedades autoinmunes
Ansiolítico, Relajante
Los componentes activos de esta medicina son altamente analgésicos y desinflamatorios
Desinflamatorios para:
Dolor menstrual, articulaciones, contracturas musculares, cefaleas, migrañas jaquecas

- APLICACIÓN

Sublingual: aplique bajo la lengua y deje actuar algunos segundos para mayor absorción
Uso tópico: aplique directamente en la zona afectada, masajee la zona

- DOSIS

Dolores menstruales, cefaleas, migrañas (5 gotas 4 veces al día).
Especialmente recomendado para ayudar al tratamiento contra el cancer, si hay quimioterapia calma nauseas, vómitos y dolores ayudando al progreso de la recuperación.
(8 gotas 4 veces al día)
Estudios avalan su eficacia contra diabetes, fibromialgia, artrosis, artritis, alzheimer, enfermedades autoinmunes y epilepsia.
(4 a 6 gotas 3 veces al día)
Hiperactividad, déficit de atención, estrés, trastornos psiquiátricos.
(3 gotas 3 veces al día)
Insomnio
(3 gotas 2 veces al día, 8 gotas de noche)
Asma y glaucoma
(5 gotas 3 veces al día)
Dependencia y síndrome de abstinencia.
(5 gotas 4 veces al día)

Centro de Investigaciones Medioambientales C.I.M
Facultad de Ciencias Exactas
Universidad Nacional de La Plata UNLP
Calle 47 y 115 (1900) La Plata
Teléfono: 4250497



Facultad de Ciencias Exactas | UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



INFORME DE RESULTADOS

Fecha: 21 de Agosto de 2018

Análisis solicitado: Perfil de Cannabinoides

Solicitado por: _____

Descripción de la muestra: Material Vegetal de Cannabis variedad CBD Shark Shock

Envase de recepción: Pástico

Fecha de ingreso de la muestra: 15 de Agosto de 2018

N° identificación interna: 351

Características del Análisis:

Cromatógrafo líquido de alta performance (HPLC) de fase reversa con detector UV (HPLC-UV) (Shimadzu LC- 20A, SPD-M20A, Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD, USA) con una columna C18 Thermo de 5- μ m poro, 150x4,60mm, (Hypersil-Keystone) Fase móvil: Metanol:Agua acetato de amonio en gradiente, tiempo de parada 20min Flujo: 1,1mL/min Detección: Matriz de fotodiodos (PDA), 220nm y 240nm Inyección: 20 μ l

Cuantificación de Cannabinoides por gramo de flor (mg/g)

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Ácido Cannabidiólico (CBD-A) | 31,62 |
| Ácido tetrahidrocannabinólico (THC-A) | 4,83 |
| Cannabidiol (CBD) | 8,74 |
| Cannabinol (CBN) | N.D |
| Tetrahydrocannabinol (THC) | 2,67 |

N.D) No detectable

(L.D) Límite de detección del equipo (50 μ g).

Efectos Terapéuticos

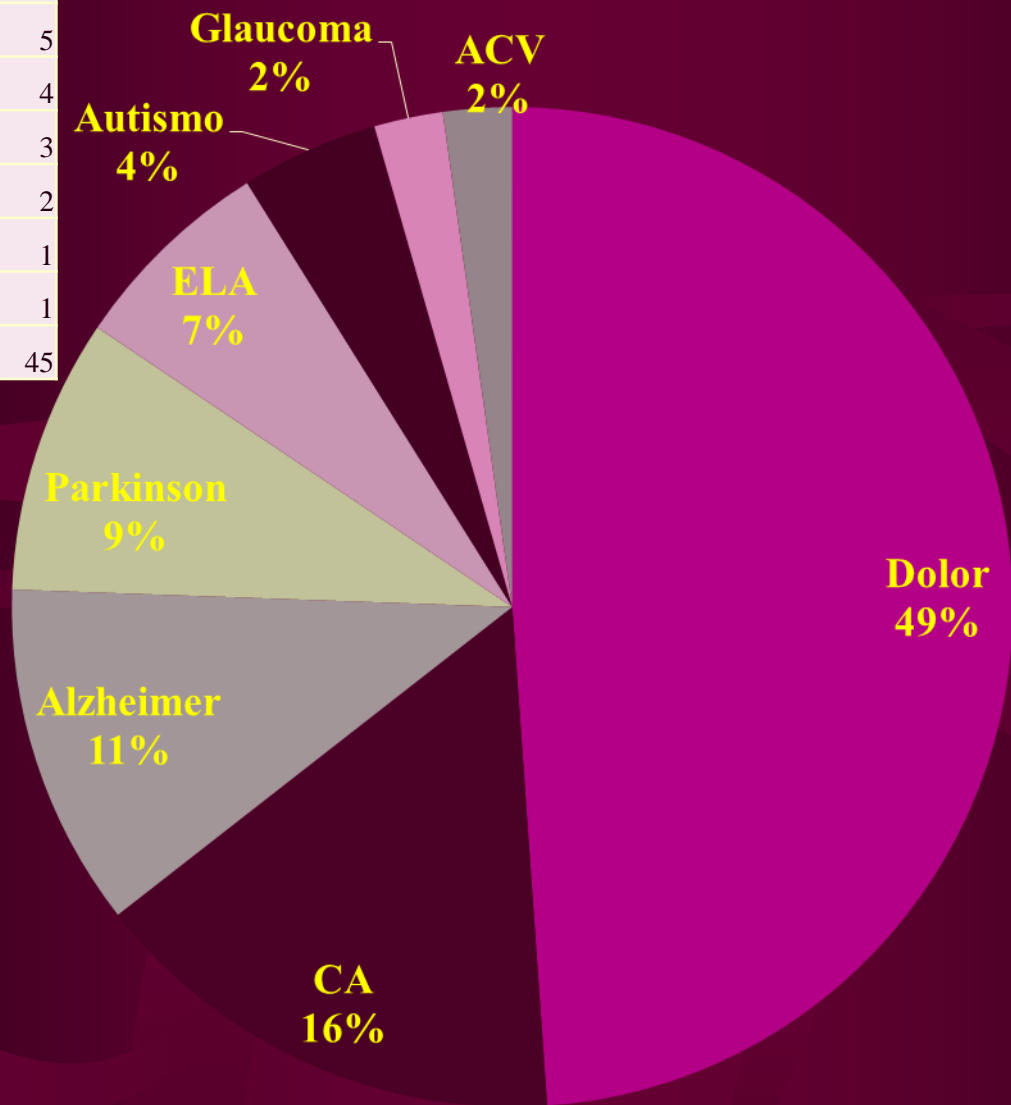
- Existen pruebas concluyentes o sustanciales de que el cannabis o los cannabinoides son **eficaces**:
 - Para el tratamiento del dolor crónico en adultos (cannabis)
 - Como antieméticos en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (cannabinoides orales)
 - Para mejorar los síntomas de espasticidad de la esclerosis múltiple reportados por el paciente (cannabinoides orales)

- Existen pruebas **moderadas** de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces para:
 - Mejorar los resultados del sueño a corto plazo en individuos con trastornos del sueño asociados con síndrome de apnea obstructiva del sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple (cannabinoides, principalmente nabiximoles)

- Existen pruebas **limitadas** de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces para:
 - Aumento del apetito y disminución de la pérdida de peso asociada con el VIH / SIDA (cannabis y cannabinoides orales)
 - Mejorar los síntomas de espasticidad de la esclerosis múltiple medidos por el clínico (cannabinoides orales)
 - Mejora de los síntomas del síndrome de Tourette (cápsulas de THC)
 - Mejorar los síntomas de ansiedad, evaluados mediante una prueba de habla en público, en personas con trastornos de ansiedad social (cannabidiol)
 - Mejora de los síntomas del trastorno de estrés postraumático (nabilona, un solo ensayo de calidad aceptable)

Pctes Cannabis n=45

| | |
|-----------|----|
| Dolor | 22 |
| CA | 7 |
| Alzheimer | 5 |
| Parkinson | 4 |
| ELA | 3 |
| Autismo | 2 |
| Glaucoma | 1 |
| ACV | 1 |
| | 45 |



Pacientes

- Pedro: sommelier
- Fernando
- Brenda: HTA, ACV
- Daniela: potenciación de alcohol
- Eduardo: susceptibilidad
- Ingesta de Brownies
- Ciclos anovulatorios

Tabla de Cannabinoides & Efectos en el Cuerpo

Se han identificado más de 86 Cannabinoides en la planta de Cannabis, al unirse a los receptores CB1 y CB2 del cuerpo producen su acción farmacológica.

www.anandamidagardens.com

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| ANALGÉSICO | Alivia el dolor | THC | CBN | CBD | CBC | | |
| ANTI-INFLAMATORIO | Reduce la inflamación | THC-A | CBD-A | CBD | CBC | CBG-A | CBG |
| ANORÉCTICO | Suprime el apetito | THC-V | | | | | |
| ESTIMULANTE DEL APETITO | | THC | | CBD | | | |
| ANTI-EMÉTICO | Reduce el vómito y náuseas | THC | | CBD | | | |
| ANTI-PROQUINÉTICO | Reduce las contracciones del intestino delgado | | | CBD | | | |
| ANSIOLÍTICO | Controla la ansiedad | | | CBD | THC-A | | |
| ANTI-PSICÓTICO | Actúa como tranquilizante | | | CBD | | | |
| ANTI-EPILEPTICO | Reduce ataques convulsivos | THC-A | THC-V | CBD | | THC | |
| ANTI-ESPASMÓDICO | Suprime espasmos musculares | THC | CBN | CBD | | | |
| ANTI-INSOMNIO | Ayuda a conciliar el sueño | | CBN | CBD | THC | THC-A | |
| INMUNOSUPRESOR | Reduce la función del sistema inmune | | | CBD | | | |
| ANTI-DIABÉTICO | Reduce los niveles de azúcar en la sangre | | THC-V | CBD | | | |
| NEUROPROTECTOR | Retarda la degeneración del sistema nervioso | | | CBD | | | |
| ANTI-PSORIÁTICO | Trata la psoriasis | | | CBD | | | |
| ANTI-ISQUÉMICO | Reduce el riesgo de bloqueo arterial | | | CBD | | | |
| ANTI-BACTERIAL | Disminuye el crecimiento bacteriano | | | CBD | CBC-A | CBC | CBG |
| ANTI-HONGOS | Elimina y previene infecciones con hongos | | | CBC-A | CBG | | |
| ANTI-PROLIFERATIVO | Inhibe el crecimiento de células cancerígenas | THC-A | CBD-A | CBD | CBC | CBG | |
| ESTIMULANTE ÓSEO | Promueve el crecimiento de los huesos | THC-V | | CBD | CBC | CBG | |
| VASODILATADOR | Reduce la tensión vascular | | | CBD | | | |

En estudio

Adicciones

Alzheimer

Artritis

CA de Hueso

CA Cervical

Cistitis

Eczema

Enf. De Huntington

Sind. De Klinefelter

Resaca de MDMA

Obesidad

Parkinson

Psicosis y Esquizofrenia

Tt de estrés Post-Traumático

TDAH

Anorexia

Autismo

CA de Mama

EPOC

Depresión

Epilepsia

Hipoxia-Isquémica

Leucemia

Migraña

TOC

CA de Próstata

Infarto cerebral

SIDA

Ansiedad

CA de Vejiga

Bulimia

Enf Crohn

Diabetes

Glioblastoma

Insomnio

Malaria

Esclerosis Múltiple

Dolor

Psoriais

Sind Tourette

Mas vale Prevenir que Curar

Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study

Ondine S von Ehrenstein,^{1,2} Chenxiao Ling,² Xin Cui,^{2,3,4} Myles Cockburn,⁵ Andrew S Park,² Fei Yu,⁶ Jun Wu,⁷ Beate Ritz^{2,8,9}

Cite this as: *BMJ* 2019;364:l962

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l962>

Accepted: 11 February 2019

Ratones

782

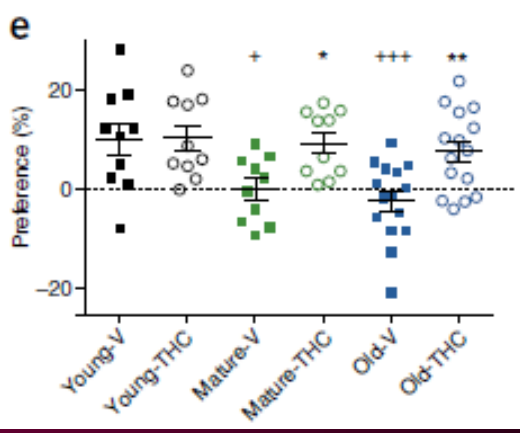
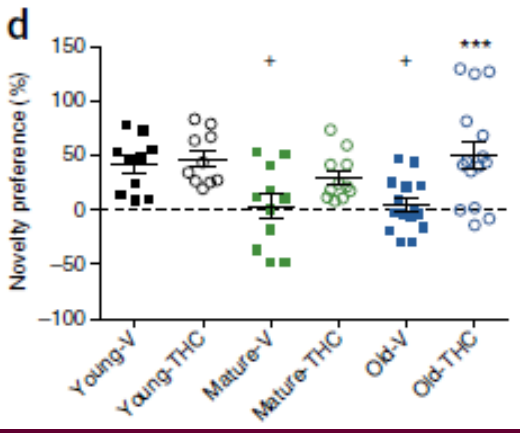
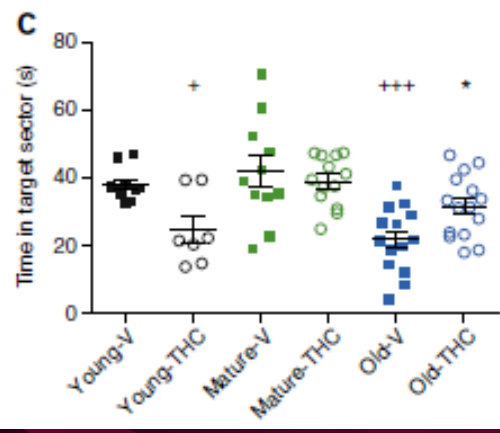
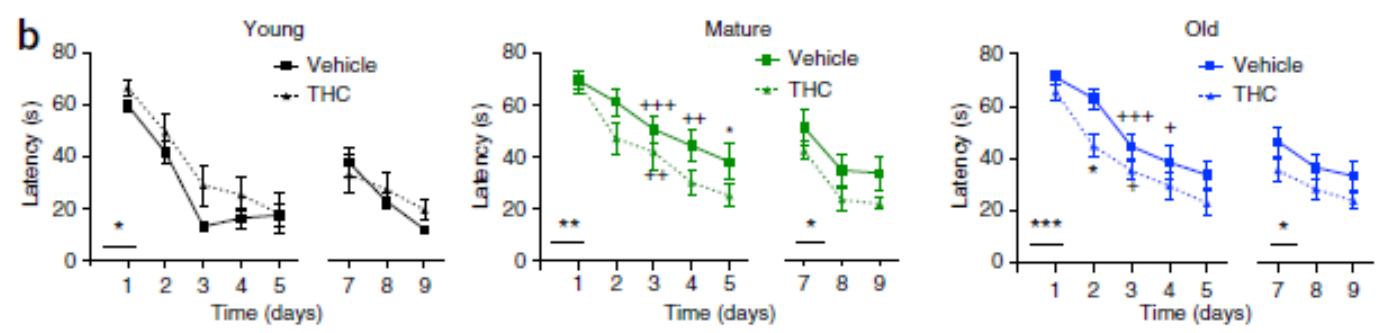
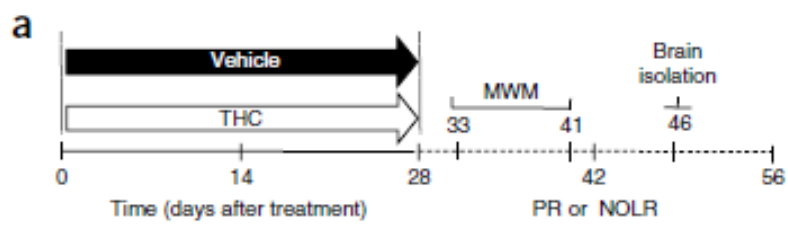
VOLUME 23 | NUMBER 6 | JUNE 2017 NATURE MEDICINE

LETTERS

nature
medicine

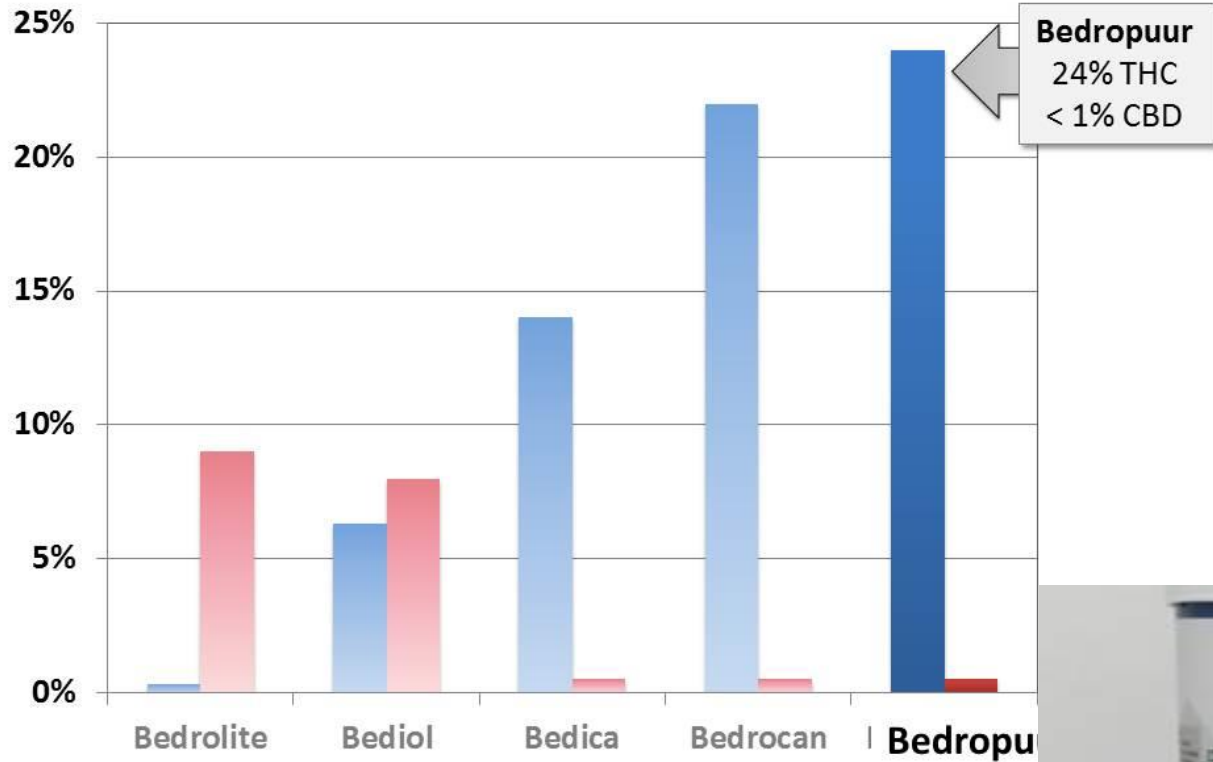
A chronic low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice

Andras Bilkei-Gorzo^{1,4}, Onder Albayram^{1,4}, Astrid Draffehn², Kerstin Michel¹, Anastasia Piyanova¹, Hannah Oppenheimer³, Mona Dvir-Ginzberg³, Ildiko Rácz¹, Thomas Ulas², Sophie Imbeault¹, Itai Bab³, Joachim L Schultze² & Andreas Zimmer¹



¿Cómo se usa entonces?

Bedrocan Canada - Cannabis Varieties - %THC (blue) & %CBD (red)



© 2014 Bedrocan Canada; All Rights Reserved





| Temperature Range | Temperature Range | Chemical Compound |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Range 60° - 120° 120°C | Range 140° - 247° 248°F | Terpene-rich cannabinoid THCA Acid Cannabinoid |
| Range 80° - 135° 130°C | Range 170° - 325° 266°F | Cannabinoid CBDA Acid Cannabinoid |
| Range 100° - 140° 140°C | Range 212° - 393° 284°F | Cannabinoid CBCA Acid Cannabinoid |
| Boil Point 157° 155°C | Boil Point 315° 311°F | Terpene-rich cannabinoid THC (Delta 9, C-9) |
| Range 160° - 180° 165°C | Range 310° - 550° 329°F | Cannabinoid CBD Exclusive C-8 |
| Boil Point 177° 175°C | Boil Point 351° 347°F | Terpene-rich cannabinoid THC (Delta 8, C-8) |
| Boil Point 185° 185°C | Boil Point 349° 365°F | Cannabinoid CBN THC degradation |



© Clairette Garoleanu, Boverff U

| Temperatura °C | Cannabinoides | Terpenos |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|
| 52 | CBG | |
| 120 | THCa | β Carafileno |
| 130 | CBDa | |
| 140 | CBCa | |
| 155 | THC | α pineno |
| 165 | CBD | Mirceno, β pineno |
| 175 | THC | Limoneno |
| 185 | CBN | Terpinoleno |
| 187 | | Linalool |



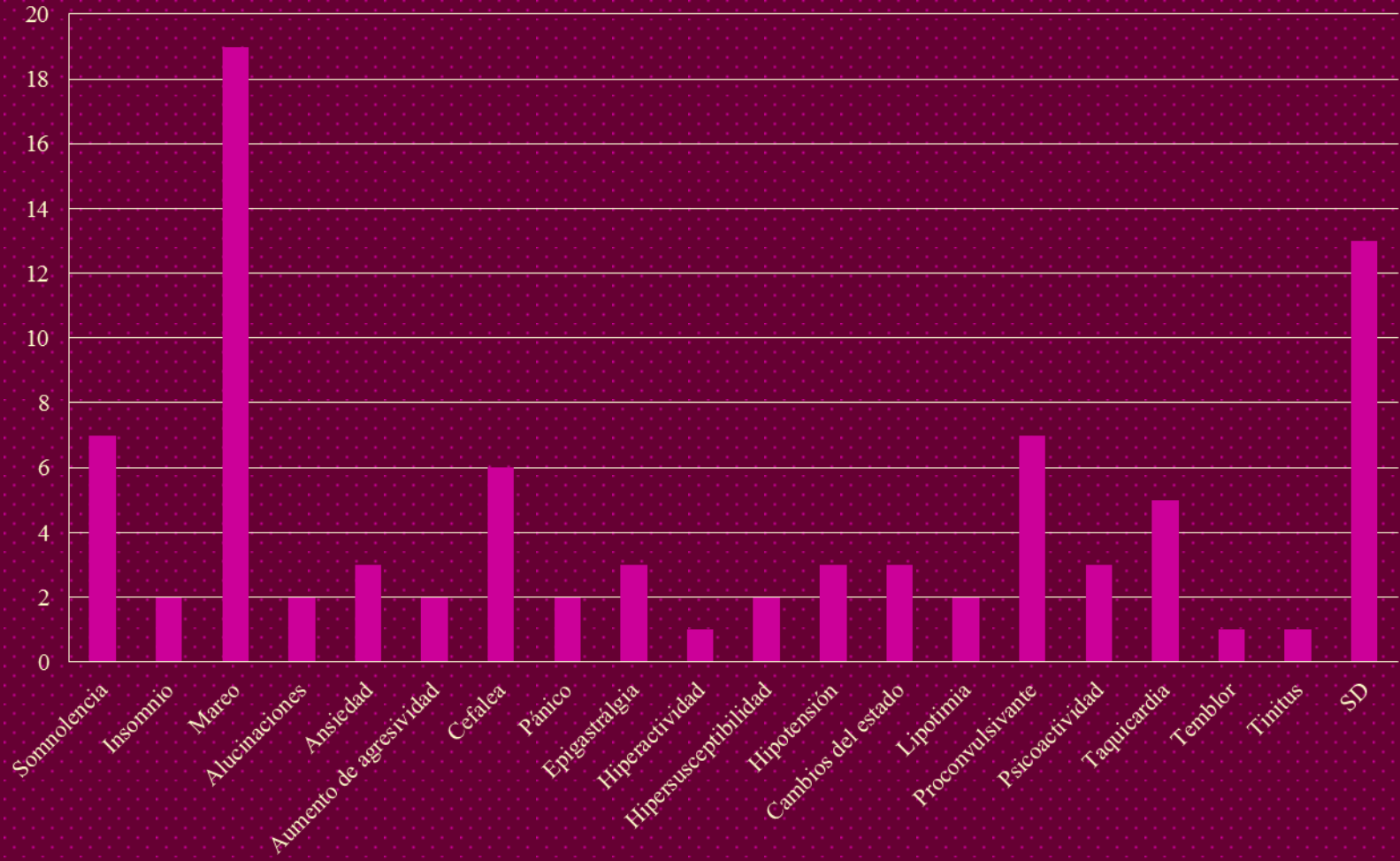
Antecedentes personales

- Sistema Cardiovascular: Cardiopatías, HTA, Arritmias
- Salud Mental: Esquizofrenia, Tt bipolar o Depresión aguda (factores predisponentes)
- Medicación que recibe
- Si ya usó Cannabis (recreacional o terapéutico):
 - ¿Cual fue el tiempo de uso?
 - Dosis
 - Medicación conjunta con cannabis
 - Efectos adversos o “mal viaje”

Efectos Secundarios

- Hipotensión postural
- Mareos o pérdida de conciencia al levantarse
- Aumento de Presión arterial al acostarse
- Depresión
- HTA, Arritmias, Angina de pecho, Tt del ritmo
- Psicológicos:
 - corto plazo: confusión, ansiedad, sensación de pánico
 - largo plazo: déficit cognitivos
- Largo plazo: Bronquitis aguda o crónica

Casos cerrados por efectos secundarios Total 87/1259 (2013-18) (Colombia)



Interacciones con otros fármacos

- Drogas que pueden disminuir o interferir con los efectos del cannabis por vía oral:
 - Carbamazepina
 - Fenobarbital
 - Fenitoina
 - Primidona
 - Rifabutina
 - Rifampicina
 - Hierba de San Juan (antidepresivo herbal)

- Drogas que pueden aumentar los efectos del cannabis por vía oral:

- Amiodarona
- Claritromicina
- Diltiazem
- Eritromicina
- Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol
- Ritonavir
- Isoniazida
- Verapamilo

- Cannabis aumenta los efectos de:

- Alcohol
- Benzodiacepinas
- Opiáceos

Evaluación Impacto

- Cambios antes y después del Tto en:
 - Dolor
 - Sueño
 - Apetito
 - Humor
 - Vida diaria
 - Actividad laboral

- Evaluar periódicamente potencial actividad del medicamento (efectos primarios y secundarios)
- Seguimiento de:
 - medicación actual
 - probables interacciones
 - dosificación

Cáncer y Cannabis Medicinal



Dr. Sergio Mendes Garrido
UBA CeMPaD

Cáncer

- Efectos:
 - antiproliferativos y pro apoptóticos
- Interfieren:
 - con la neovascularización tumoral
 - la migración de células cancerígenas
 - la adhesión, la invasión y la metástasis.
- Disminuyen las Nauseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

- Estimulan el apetito
- Ayudan en la Ansiedad, Depresión y Sueño
- Protección de la Neuropatía Periférica
- Analgesia: disminuye la dosis de Opioides

| Cancer | <i>In vitro</i> effect | Receptor involvement | ROS prod | Molecular cell signalling | Autophagy | Apoptosis | <i>In vivo</i> effect |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|----------|---|-----------|-----------|--|
| Breast | ↓proliferation | CB2; TRPV1 | ↑ | NC | NC | + | ↓ xenografts growth |
| | ↓ viability | non-CB1; non-CB2; non-TRPV1 | ↑ | ↓pAkt; ↑cytochrome C | + | + | NC |
| | ↓ invasion | NC | ↑ | Bid translocation ↓Id-1; ↑ pERK | NC | NC | ↓ tumour growth ↓ size and number of metastases |
| Glioma | ↓proliferation | non-CB1; partial-CB2; non-TRPV1 | ↑ | ↓pERK; ↓ pAkt; ↓ HIF-1 ^a ↑ cytochrome C caspase activation | NC | + | ↓ tumour growth |
| | ↓ proliferation and invasiveness | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| | ↓ migration | non-CB1; non-CB2; non-TRPV1 | NC | Ptx insensitive | NC | NC | NC |
| Leukaemia | ↓ viability ↓ viability | NC CB2 | NC ↑ | caspase-3 activation ↓p-p38 caspase activation↓Bid ↑ cytochrome C | NC NC | + | NC ↓ tumour burden ↑ tumour cell apoptosis |
| Lung | ↓ invasion | CB1; CB2; TRPV1 | NC | ↑ p-p38; ↑ p-ERK; ↑ TIMP-1 | NC | NC | ↓ lung metastases |
| Thyroid thymoma | cytostatic effect ↓ viability | NC NC | NC ↑ | NC NC | NC NC | + | NC NC |
| Colon | ↓ proliferation | CB1; TRPV1; PPARg | NC | ↓ Akt; ↑ 2-AG ↑ caspase-3 | NC | + | ↓ ACF, polyps and tumours |

Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases

Journal of Pain Research 2018:11 837–842

Consideraciones farmacoterapéuticas para el uso de cannabinoides para aliviar el dolor en pacientes con enfermedades malignas

Enhancing the Therapeutic Efficacy of Cancer Treatment With Cannabinoids

Sayedra Yasmin-Karim^{1,2,3}, Michele Moreau^{2,3,4}, Romy Mueller^{1,2,5}, Neeharika Sinha^{1,2}, Raymond Dabney⁶, Allen Herman⁶ and Wilfred Ngwa^{1,2,3,4}*



ORIGINAL RESEARCH
published: 24 April 2018
doi: 10.3389/fonc.2018.00114

Mejora de la eficacia terapéutica del tratamiento del cáncer con cannabinoides

- CDB con radioterapia (RT) o biomateriales inteligentes para mejorar la eficacia terapéutica durante el tratamiento del cáncer de páncreas y de pulmón

Cannabis Use in Palliative Oncology: A Review of the Evidence for Popular Indications

Ilit Turgeman MD¹ and Gil Bar-Sela MD^{1,2}

¹Division of Oncology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

²Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

- El uso de cannabis en la oncología paliativa: una revisión de la evidencia de las indicaciones populares

Original Article

Anti-invasion Effects of Cannabinoids Agonist and Antagonist on Human Breast Cancer Stem Cells

Fatemeh Mohammadpour^a, Seyed Nasser Ostad^{a*}, Shima Aliebrahimi^b and Zahra Daman^a

Efectos antiinvasión de los agonistas y antagonistas de los cannabinoides en las células madre del cáncer de mama humano



Contents lists available at ScienceDirect

Phytomedicine

journal homepage: www.elsevier.de/phymed



Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized *Cannabis sativa* extract with high content of cannabidiol



Barbara Romano^{a,b,c}, Francesca Borrelli^{a,b}, Ester Pagano^{a,b},
Maria Grazia Cascio^c, Roger G. Pertwee^c, Angelo A. Izzo^{a,b,*}

^a Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Naples, Italy

^b Endocannabinoid Research Group, Italy

^c School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen AB25 2ZD, United Kingdom

Inhibición de la carcinogénesis de colon por un extracto de cannabis sativa estandarizado con alto contenido de cannabidiol

RESEARCH PAPER

Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms

M Solinas^{1*}, P Massi^{2*}, AR Cantelmo^{3*}, MG Cattaneo^{2*}, R Cammarota^{3*}, D Bartolini³, V Cinquina¹, M Valenti¹, LM Vicentini², DM Noonan⁴, A Albini^{3**} and D Parolaro^{1**}

¹Department of Biomedical, Computer and Communication Sciences, University of Insubria, Busto Arsizio (VA), Italy, ²Department of Pharmacology, Chemotherapy and Toxicology, University of Milan, Milan, Italy, ³Oncology Research Laboratory, Science and Technology Park, IRCCS Multimedica, Milan, Italy, and ⁴Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy

Correspondence

Daniela Parolaro, Department of Biomedical, Computer and Communication Sciences, Centre of Neuroscience, University of Insubria, Busto Arsizio (VA) 21052, Italy. E-mail: daniela.parolaro@uninsubria.it

*These authors equally contributed to the work.

**These authors share the seniorship.

Keywords

cannabidiol; angiogenesis; HUVEC; migration; invasion; tube formation

Received

6 December 2011

Revised

16 May 2012

Accepted

21 May 2012

El cannabidiol inhibe la angiogénesis por múltiples mecanismos

- **Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential**

Mohamed Ben Amar

Journal of Ethnopharmacology 105 (2006) 1–25

- **Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999-2010**

Marcus A. Bachhuber, MD; Brendan Saloner, PhD; Chinazo O. Cunningham, MD, MS; Colleen L. Barry, PhD, MPP

JAMA Intern Med. 2014;174(10):1668-1673. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4005

- **Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain**

Jeremy R. Johnson, Mary Burnell-Nugent, Dominique Lossignol, Elena Doina Ganae-Motan, Richard Potts and Marie T. Fallon.

2010 U.S. Cancer Pain Relief Committee 0885-3924/10/\$esees front matter

doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008

- **Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1A} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy**

Sara Jane Ward, Sean D McAllister, Rumi Kawamura, Ryuchi Murase, Harshini Neelakantan and Ellen A Walker

DOI:10.1111/bph.12439 British Journal of Pharmacology (2014) 171 636–645

- **Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain**

Barth Wilsey, Thomas D. Marcotte, Reena Deutsch, Ben Gouaux, Staci Sakai, Haylee Donaghe.

J Pain. 2013 February ; 14(2): 136–148. doi:10.1016/j.jpain.2012.10.009.

- **The Combination of Cannabidiol and D9-Tetrahydrocannabinol Enhances the Anticancer Effects of Radiation in an Orthotopic Murine Glioma Model**

Katherine A. Scott, Angus G. Dalglish, and Wai M. Liu

November 14, 2014; DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0402 Downloaded from mct.aacrjournals.org on August 31, 2018. © 2014 American Association for Cancer

- **Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer**

Mohamad Elbaz, Mohd W. Nasser, Janani Ravi, Nissar A. Wani, Dinesh K. Ahirwar, Helong Zhao, Steve Oghumu, Abhay R. Satoskar, Konstantin Shilo, William E. Carson III, Ramesh K. Ganju

MOLECULAR ONCOLOGY 9 (2015) 906e9 1 9

- **Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time?**

Jasmine Turna, Beth Patterson, Michael Van Ameringen

Received: 6 March 2017 Revised: 30 May 2017 Accepted: 1 June 2017

DOI: 10.1002/da.22664 *Depress Anxiety*. 2017;1–12. wileyonlinelibrary.com/journal/da

- **PHARMACOTHERAPEUTIC CONSIDERATIONS FOR USE OF CANNABINOIDS TO RELIEVE SYMPTOMS OF NAUSEA AND VOMITING INDUCED BY CYTOTOXIC THERAPY**

Marija Darkovska-Serafimovska, Tijana Serafimovska, Vaso Taleski, Milka Zdravkovska, Biljana Gjorgjeska, Trajan Balkanov.

International Journal Vol. 20.4 Bansko, December, 2017

- Cannabidiol as potential anticancer drug
 - British Journal of Clinical Pharmacology. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04298.x
- Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly
 - NATURE REVIEWS, CARDIOLOGY.
[doi:10.1038/nrcardio.2017.130](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130) Published online 14 Sep 2017
- Re-branding cannabis: the next generation of chronic pain medicine?
 - *Pain Manag.* (2015) 5(1), 13–21 DOI:10.2217/PMT.14.49

(#) SINTOMAS A TRATAR: 1) DOLOR SOMATICO 2) DOLOR NEUROPATICO 3) DOLOR MIXTO 4) ANOREXIA 5) NAUSEAS Y VOMITOS 6) ASTENIA 7) TRASTORNOS DEL SUEÑO 9) OTROS :

| FECHA | MEDICACION QUE RECIBE A LA FECHA DE CONTROL / CAMBIOS/ DOSIS | DEMO |
|-------|--|------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

¿CUANTO INFLUYO EL USO DE CANNABIS EN SU CONTEXTO SOCIOFAMILIAR? (PARA LLENAR ENTRE LOS 30-90 DIAS DEL INICIO DEL TTO)

| CONTEXTO | INFLUENCIA NINGUNA | + | ++ | +++ | ++++ | +++++ |
|-----------------------------|--------------------|---|----|-----|------|-------|
| ACTIVIDAD LABORAL | | | | | | |
| ACTIVIDAD FISICO-RECREATIVA | | | | | | |
| RELACION ENTORNO-FAMILIA | | | | | | |

Nombre y Apellido: _____ HC: _____ Fecha: _____

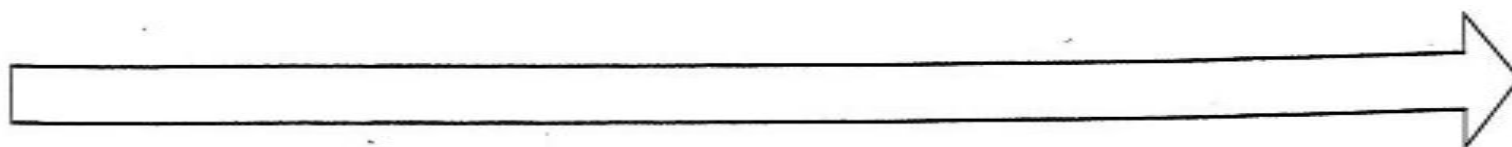
Questionario de Evaluación de Síntomas de Edmonton,
 versión revisada de ESAS-r (es)

Por favor, marque el número que mejor describa cómo se siente AHORA

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|
| Nada de dolor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | El peor dolor que se pueda imaginar |
| Nada agotado (Cansancio, debilidad) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Lo más agotado que se pueda imaginar |
| Nada somnoliento | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Lo más somnoliento que se pueda imaginar |
| Sin náuseas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Las peores náuseas que se pueda imaginar |
| Ninguna pérdida de apetito | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | El peor apetito que se pueda imaginar |
| Ninguna dificultad para respirar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | La mayor dificultad para respirar que se pueda imaginar |
| Nada desanimado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Lo más desanimado que se pueda imaginar |
| Nada nervioso (Intranquilidad, ansiedad) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Lo más nervioso que se pueda imaginar |
| Duermo perfectamente | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | La mayor dificultad para dormir que se pueda imaginar |
| Sentirse perfectamente (sensación de bienestar) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Sentirse lo peor que se pueda imaginar |
| Nada _____ (Otro problema. Por ej: sequedad de la boca) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Lo peor posible |

| OBSERVACIONES | FECHA |
|---------------|-------|
| | |
| | |

Línea del tiempo (marcar eventos de Progreso de enfermedad/ recaída/ intercurrencia)



(PARA LLENAR ENTRE 30-90 DIAS DE INICIO DEL TTO)

Puntaje a los 30 días: _____

Puntaje a los 60 días: _____ Puntaje a los

90 días: _____

**ENCUESTA PILOTO VIRTUAL DE
PERCEPCIÓN DEL CANNABIS
MEDICINAL EN LOS
PROFESIONALES DE LA SALUD
LATINOAMERICANOS**

Dr. Sergio Mendes Garrido

- Si fuera posible detener su uso inapropiado, su mal uso, entonces pienso que sería posible dispensarla para su uso médico. Pero mientras siga siendo mal utilizada, y mientras la gente siga sin entender realmente los psicodélicos empleándolos como drogas placenteras errando a la hora de apreciar las muy profundas experiencias psíquicas que pueden inducir, su uso médico seguirá parado. Su consumo en las calles ha sido un problema durante más de treinta años. En las calles las drogas se entienden mal, y ocurren accidentes. Esto hace muy difícil que las autoridades sanitarias cambien su política y permitan el uso médico. Y aunque podría ser posible convencer a las autoridades sanitarias de que los psicodélicos podrían ser utilizados con seguridad en manos responsables, su uso callejero sigue haciendo muy difícil que estas autoridades sanitarias estén de acuerdo.

Gracias por su Atención

correo electrónico:
sergiomgarrido@yahoo.com.ar