

# Eficacia y seguridad del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor de origen oncológico: revisión y metaanálisis

## Efficacy and safety of medical cannabis in the treatment of cancer-related pain: review and meta-analysis

Lorena Vecino<sup>1</sup>, Joaquín Fontoura<sup>1</sup>, Valentina Zorrilla<sup>1</sup>, Jimena Varela<sup>1</sup>, Erica Nieves<sup>1</sup>, Sebastián Giménez<sup>1</sup>, Javier Pintos<sup>2</sup>

### RESUMEN

Entre los múltiples síntomas experimentados por los pacientes con cáncer, el dolor es uno de los que más afectan la calidad de vida, y existen reportes de que algunos pacientes se benefician del uso de cannabis. El objetivo de este trabajo fue revisar la evidencia científica proveniente de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) para evaluar los efectos del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor de origen oncológico. Se definió una estrategia de búsqueda para identificar en la base de datos de PubMed todos los ECAs publicados en los últimos 15 años que compararon el efecto de derivados del cannabis (naturales, sintéticos o combinados) versus placebo en pacientes con dolor relacionado al cáncer. Se realizó un metaanálisis utilizando el programa RevMan.

Un total de seis artículos cumplieron con los criterios de inclusión de la pregunta PICO. La calidad de evidencia de estos estudios fue en general pobre. Todos los ECAs reportaron una leve mejoría del dolor a favor del cannabis, aunque solo dos de ellos presentaron resultados estadísticamente significativos. El metaanálisis mostró un efecto muy leve de los derivados del cannabis: un descenso de 0,44 puntos (IC95%:0,25-0,63) en una escala de intensidad del dolor de 0 a 10. Los efectos adversos fueron en general leves y un poco más frecuentes en los grupos que recibieron cannabis. A pesar de que el efecto sobre el dolor de origen oncológico parece ser leve, es necesario identificar los componentes analgésicos del cannabis para desarrollar productos más eficaces para el tratamiento del dolor.

**Palabras clave:** dolor, dolor oncológico, cannabis, cannabis medicinal, revisión sistemática, metaanálisis.

### ABSTRACT

Among the multiple symptoms experienced by cancer patients, pain is one of those that most affect the quality of life, and there are anecdotal reports that some patients benefit from the use of cannabis. The objective of this investigation was to review the scientific evidence produced by Randomized Clinical Trials (RCTs) to evaluate the effects of medical cannabis in the treatment of cancer-related pain. A search strategy was defined to identify in the PubMed database all RCTs published in the last 15 years that compared the effect of cannabis derivatives (natural, synthetic or combined) versus placebo in patients with cancer-related pain. A meta-analysis was performed using the RevMan program.

Six articles met the inclusion criteria of the PICO question. The quality of evidence from these studies was generally poor. All RCTs reported a slight improvement in pain in favor of cannabis, although only two of them obtained statistically significant results. The metaanalysis showed a slight effect of medical cannabis: a decrease of 0.44 points (95% CI: 0.25-0.63) on a scale of pain intensity from 0 to 10. Adverse effects were generally mild and slightly more frequent in those groups that received cannabis. Despite the fact that the effect on cancer pain appears to be slight, it is necessary to identify the analgesic components of cannabis to develop more effective products for the treatment of pain.

**Keywords:** pain, cancer-related pain, cannabis, medical cannabis, systematic review, meta-analysis.

### INTRODUCCIÓN

La segunda causa de muerte en Uruguay es el cáncer, responsable de casi un cuarto (24,6%) del total de defunciones anuales. Por año se registran más de 16000 casos nuevos y mueren unos 8000 uruguayos por esta causa, lo que refleja la relevancia epidemiológica del cáncer en Uruguay<sup>(1)</sup>.

El dolor es un síntoma frecuente en pacientes con cáncer: el 30% lo presentan al momento del diagnóstico y el 80% en estadios avanzados de la enfermedad. El 60-80% de los pacientes presentan dolor moderado a intenso<sup>(2)</sup>.

El concepto de dolor es complejo, ya que abarca una visión multidimensional agregando además la subjetividad del paciente; el dolor es "una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño"<sup>(3)</sup>. Puede tener diferentes orígenes; el principal es la propia enfermedad a través de la invasión tumoral de estructuras adyacentes, puede ser debido a los efectos adversos de procedimientos diagnósticos o terapéuticos, y por último a causas extra oncológicas como la comorbilidad asociada al paciente<sup>(4)</sup>.

El dolor de origen oncológico se define como el que se origina como consecuencia de la enfermedad, no como un efecto secundario de la planificación terapéutica o comorbilidad<sup>(4)</sup>. El dolor provocado por la enfermedad oncológica muchas veces es refractario al tratamiento con analgésicos convencionales, incluyendo los opiáceos, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevos fármacos alternativos complementarios<sup>(5, 6)</sup>. Si bien el dolor suele controlarse en un 90% de los casos utilizando analgésicos opioides como tratamiento de primera línea para el dolor moderado o severo, la existencia de efectos adversos y deterioro de la calidad de vida ha llevado a la búsqueda de tratamientos alternativos que reduzcan el dolor y que puedan sustituir a los opiáceos<sup>(3)</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina. Ciclo de Metodología Científica II. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

<sup>2</sup>Docente supervisor. Departamento de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Contacto: Javier Pintos. Email: javierpintos@protonmail.com

Emails de autores: Lorena Vecino: lorenavecino19@hotmail.com; Joaquín Fontoura: joaquinfontoura@gmail.com; Valentina Zorrilla: vatee.zorrilla@hotmail.com; Jimena Varela: jime.vcas@gmail.com; Erica Nieves: erica.nieves@hotmail.com

es; Sebastián Giménez: sebastian.gimenez1994@gmail.com

Un cannabinoide es un compuesto orgánico perteneciente al grupo de los terpenofenoles, que activa los receptores cannabinoides en el organismo humano. Actualmente, se reconocen tres tipos generales de cannabinoides: los cannabinoides herbarios o fitocannabinoides sintetizados naturalmente por la planta de cannabis; los cannabinoides endógenos, producidos por organismos animales y por el cuerpo humano, y los cannabinoides sintéticos, compuestos similares generados en laboratorio<sup>(7)</sup>.

El sistema endocannabinoide ha sido ampliamente estudiado en estos últimos años como modulador de las vías del dolor. Este sistema tiene una participación sustancial en la regulación de diferentes procesos fisiológicos, teniendo cualidades analgésicas ya que actúan inhibiendo el mensaje de nocicepción<sup>(6, 7)</sup>. Los endocannabinoides son compuestos endógenos que derivan de los ácidos grasos poliinsaturados, uniéndose y activando a los receptores de membrana CB1 y/o al CB2 generando sus efectos. Estos receptores se encuentran acoplados a proteínas G, en donde el CB1 se expresa en el sistema nervioso central en altas concentraciones, mientras que el CB2 se presenta en el sistema inmune<sup>(7)</sup>.

Más de 400 compuestos químicos diferentes derivan de la planta Cannabis, en los que al menos 60 pertenecen al grupo cannabinoide<sup>(7)</sup>. La utilización medicinal de esta planta y sus componentes activos hoy en día es bastante restringida. El término "cannabis medicinal" se refiere al uso del cannabis y/o sus derivados, los cannabinoides, para el tratamiento de diferentes patologías y la sintomatología asociada<sup>(8)</sup>. Los principales fitocannabinoides activos son el tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinal (CBN)<sup>(6)</sup>. El responsable principal de los efectos psicoactivos de la planta de Cannabis es el compuesto lipofílico THC<sup>(9)</sup>.

El hallazgo de agonistas cannabinoides que pueden suprimir el dolor neuropático inducido por quimioterapia, hace que se pueda considerar la relación del riesgo-beneficio del uso de los mismos en el tratamiento del dolor de origen oncológico, sobre todo en el caso de pacientes que no responden al tratamiento con opioides o tienen polifarmacia<sup>(6)</sup>. Un gran desafío para la investigación científica será la obtención de fármacos que tengan una relación beneficio-riesgo más favorable, mediante la generación de nuevas formas de acción específicas y seguras para este sistema<sup>(10)</sup>.

Hasta el día de hoy, el único derivado del cannabis con fines terapéuticos registrado en el Ministerio de Salud Pública es el Epifractán®, una solución de aceite de cannabis que contiene CBD al 2% o al 5%. Su única indicación aprobada es para el tratamiento de la epilepsia refractaria; sin embargo, es ampliamente

utilizado y prescripto para usos fuera de esta indicación (uso off-label), incluyendo el tratamiento de diversos dolores crónicos con origen en diversas patologías tal como artrosis, cáncer, fibromialgia y esclerosis múltiple entre otras.

En Uruguay se encuentra poca información basada en evidencia científica sobre el efecto medicinal de los derivados del cannabis, y no existen directivas terapéuticas claras a favor o en contra de su uso por parte de las sociedades profesionales médicas. Desde la legalización del cannabis en 2013 no solo existe un mayor acceso a nivel poblacional, sino que también existe un uso medicinal cada vez más extendido por indicación de profesionales médicos como de recomendaciones de usuarios legos, pero pocas de las indicaciones son basadas en evidencia de alta calidad.

## OBJETIVO GENERAL

---

Dado esta falta de conocimiento, el objetivo de este trabajo fue revisar la evidencia científica proveniente de Ensayos Clínicos Controlados (ECAs) para evaluar los efectos de los derivados del cannabis en el tratamiento del dolor asociado con el cáncer.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la eficacia y la seguridad del cannabis y sus derivados para el tratamiento del dolor en el paciente oncológico.
- Describir los diferentes derivados utilizados actualmente en las investigaciones científicas sobre este tema.
- Realizar un meta-análisis para resumir los principales resultados publicados hasta el día de hoy.

## METODOLOGÍA

---

La metodología utilizada fue la de una revisión casi sistemática. No la podemos definir como sistemática porque la búsqueda se realizó solo en la base de datos bibliográfica PubMed. Sin embargo, la búsqueda en PubMed fue exhaustiva y tuvo por objeto identificar todos los ensayos clínicos en artículos indexados en la base de datos.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En primera instancia se realizó una búsqueda de términos MeSH en la plataforma Pubmed de las siguientes palabras: Cannabis, cannabinoids, cannabidiol, medical marijuana, pain, cancer pain, chronic pain, pain management. Una vez identificados los términos se identificaron todos los ensayos clínicos

controlados publicados en los últimos 15 años hasta el 24 de agosto 2019. No hubo restricciones de idioma. La estrategia de búsqueda se presenta en el **Apéndice 1**.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Consideramos todos los ECAs que compararon el efecto de derivados de cannabis (naturales, sintéticos o combinados), administrados con pautas posológicas preestablecidas, versus placebo o tratamiento estándar, en pacientes con dolor crónico relacionado a cualquier tipo de cáncer, independientemente de su estado evolutivo. Se incluyeron todos los estudios con al menos dos semanas de intervención.

**Población:** Sujetos humanos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer y dolor moderado a severo, definido como 4 puntos o más en la escala visual analógica (VAS) o en la Numerical Rating Scale (NRS).

**Intervención:** Se definió la intervención como la administración de cualquier derivado de cannabis, natural o sintético (dronabinol, nabilona) por al menos dos semanas, además del régimen basal de tratamiento.

**Comparación:** Placebo. Entre los estudios "open-label" extendidos luego de un periodo experimental inicial, solo los resultados de la primera etapa fueron considerados.

**Resultado (Outcome):** La variable resultante primaria fue la reducción de la intensidad del dolor luego de un mínimo de dos semanas de tratamiento con derivados de cannabis o placebo, medido por NRS o VAS (en cuyo caso se lo extrapoló a una escala análoga a la NRS, con valores entre 0 y 10). Las variables resultantes (outcomes) secundarias fueron la presencia o no de analgesia, definida como la reducción de los scores de dolor en valores iguales o mayores al 30% del valor basal; calidad de vida y la presencia de efectos adversos (EAs).

## RECOLECCIÓN DE DATOS

Se extrajo información sobre generalidades de los estudios (diseño, número de brazos, variables resultantes primarias y secundarias, intervención), de los participantes (características de población, número de participantes, intensidad del dolor), y sobre la intervención experimental (tipo de cannabinoide o derivado, dosis y régimen de administración).

## SÍNTESIS Y METAANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para realizar el meta-análisis se utilizó el programa RevMan<sup>(11)</sup>, desarrollado por la colaboración Cochrane. Para evaluar el efecto sobre intensidad del dolor, que es una escala continua, se extrajeron los datos del

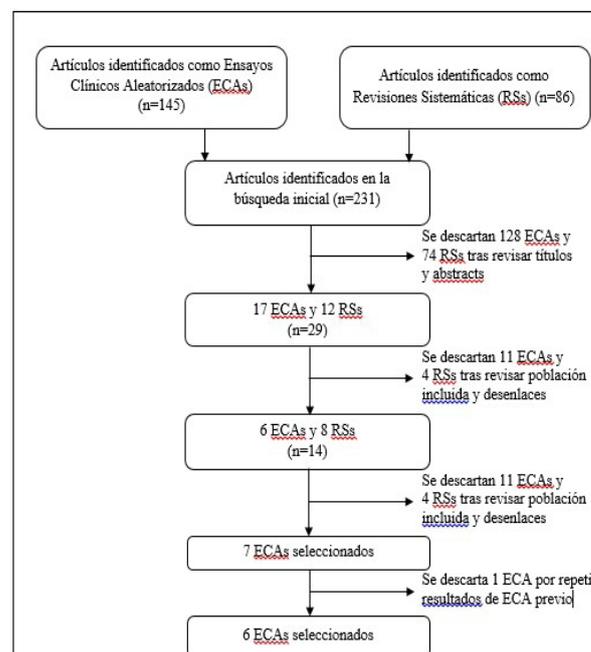
promedio y el desvío estándar (SD) post-intervención y post-placebo presentados por cada estudio en sus tablas y descripción de resultados, así como el N de cada grupo. Si el SD no fue reportado, se obtuvo a partir de Intervalos de Confianza (IC) o del valor p que correspondiera a las diferencias entre las medias de los dos grupos utilizando herramientas de cálculo incluidas en el propio programa RevMan. Para estimar el peso de cada artículo en el meta-análisis se utilizó el inverso de la varianza, y la precisión de la estimación final fue realizado suponiendo un efecto promedio aleatorio ("random effect").

Para variables resultantes dicotómicas, tal como reducción del dolor igual o mayor al 30%, se calculó la diferencia de riesgo también suponiendo un efecto aleatorio. Los únicos datos necesarios para realizar el meta-análisis fueron el N total de cada grupo, así como la cantidad de pacientes que tuvieron la reducción de 30% o más en la escala de dolor.

## RESULTADOS

### RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La **Figura 1** muestra un diagrama de los resultados de la búsqueda bibliográfica. En un primer paso seleccionamos todos los ECAs que incluyeran en título o en el resumen los términos MESH relacionados con cannabis medicinal, y los términos "pain" y "cáncer" (ver **Apéndice 1**). Un total de 145 publicaciones fueron encontradas. Utilizamos los mismos términos, pero en lugar de ECAs seleccionamos todas las RSs para chequear si estas revisiones incluían ECAs que no habían sido identificados en nuestro paso anterior. Un total de 86 RSs fueron rescatados.



**Figura 1.** Diagrama de los resultados de la búsqueda bibliográfica

Fuente: elaboración propia

En una segunda etapa, tras una lectura de los resúmenes (abstracts), el número de ECAs que tenían por objeto la pregunta PICO planteada se redujo a 17, y el número de RSs se redujo a 12. Tras leer los artículos seleccionados, y chequear los RSs, el número de ECAs relevantes para nuestro objetivo se redujo a siete. Por último, uno de los ECAs fue excluido porque repetía los resultados ya presentados en una publicación previa.

Como resultado final, un total de seis ECAs fueron incluidos en esta revisión. A continuación, presentamos un resumen de estos seis artículos.

## ARTÍCULOS SELECCIONADOS

La **Tabla 1** presenta información sobre estos seis artículos que refiere a tamaño de la muestra, país o países involucrados, el tratamiento utilizado así como su duración.

**Tabla 1.** Principales características los estudios incluidos en la revisión

Primer autor, año de publicación	Lugar de estudio	No. Sujetos		Intervención	Comparación	Duración tratamiento
		Intervención	Control	Derivado y dosis		
Jhanson, 2010 (12)	Reino Unido, Bélgica, Rumania	60	59	TCH: CBD spray 2.7-2.5 mg	Placebo	2 semanas
		58	59	THC: 2.5mg		
Portenoy, 2012 (13)	Norte América, Europa, Latinoamérica, Sudáfrica	91	91	Nabiximol (THC/CBD) - Spray 2.7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.	Placebo	9 semanas
Lynch, 2014 (5)	Canadá, EE.UU.	18	18	Nabiximol (THC/CBD) - Spray 8 puff/día (3-12 max)	Placebo	4 semanas
Côté, 2016 (14)	Canadá	28	28	Nabilona, cannabinoide sintético, comprimidos 0.5mg	Placebo	9-11 semanas
Lichtman, 2018 (15)	EEUU, Reino Unido, Rumania, Europa del este	141	150	Nabiximol (THC/CBD) - Spray Dosis de 0 a 10 puff/d	Placebo	5 semanas
Turcotte, 2018 (16)	México	14	19	Nabilona cápsulas 0.5 mg/d hasta sem 2, 1 mg/d sem 3-8	Placebo	8 semanas

**Fuente:** elaboración propia

Por orden cronológico, el primer artículo es el de Johnson et al.<sup>(12)</sup>, en el 2010. Es un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, Bélgica y Rumania. Tuvo un diseño doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de extractos de TCH+CBD y solo THC en pacientes con dolor relacionado al cáncer intratable con fármacos convencionales. El estudio financiado por la GW Pharma Ltd. El estudio tuvo una duración de dos semanas, con tres brazos (THC+CBD; THC; Placebo) a dosis de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de de CBD por puff de spray oral, respectivamente, con dosis máximas por día de hasta 48 disparos. Con 177 participantes al inicio del estudio, los criterios de inclusión al estudio fueron aquellos pacientes oncológicos en estadios avanzados que hayan utilizado opioides para tratar su dolor (mayor a 4 en la Numerical Rating Scale [NRS], escala que tiene una puntuación de 0-10 para la intensidad del dolor) por al menos una semana. Los pacientes

fueron evaluados durante un período de dos días previo a la designación de grupos, a la semana y al final del estudio (14-20 días). La variable resultante primaria (endpoint) del estudio fue la reducción del dolor según la escala NRS a las 2 semanas de iniciado el estudio. Las variables secundarias incluyeron calidad de vida, calidad de sueño, náuseas, alteraciones de la memoria, concentración y del apetito. Los efectos adversos también fueron reportados. Este estudio presenta dos comparaciones, THC+CBD y solo THC versus placebo, por lo que en los metaanálisis presentamos las dos comparaciones como si fueran independientes.

Portenoy et al.<sup>(13)</sup> es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo, de dosis graduada para evaluar la eficacia analgésica y la seguridad del nabiximol. El nabiximol es un derivado del cannabis compuesto por una combinación de diferentes cannabinoides, siendo los principales THC y CBD, de aplicación en aerosol en la mucosa oral. La intervención fue testada en tres dosis. dosis baja: 1-4 puff/d, dosis media: 6-10 puff/d, dosis alta: 11-14 puff/d. Este fármaco activo se lo comparó con placebo. Incluyó pacientes con cáncer avanzados, que no podían controlar el dolor con opioides comunes.

La variable principal evaluada fue la reducción del dolor en un 30% o más en la puntuación media de dolor NRS. Este análisis de respuesta del 30% se complementó con un análisis continuo de respuesta, que evaluó las diferencias entre el placebo y el fármaco activo en la proporción de pacientes. Otras variables que se midieron fueron la puntuación media diaria de NRS para el dolor, y la puntuación media diaria de dolor NRS para el peor dolor, así como la evaluación de la calidad de vida. Las principales comparaciones de interés fueron cada uno de los 3 tratamientos activos versus placebo.

Lynch et al.<sup>(5)</sup> incluyó pacientes con dolor neuropático inducido por la quimioterapia. La investigación es un ensayo clínico piloto cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, en el que participan inicialmente 18 pacientes con dolor neuropático persistente por al menos tres meses después de haber terminado el tratamiento quimioterápico.

El derivado estudiado, al igual que en el estudio previo, fue el nabiximol a través de la aplicación en aerosol de la mucosa oral. La dosis media utilizada en el brazo de tratamiento fue de ocho pulverizaciones por día (rango 3-12) y 11 pulverizaciones en el brazo de placebo, la mayoría de los participantes tituló a la dosis máxima en el brazo de placebo (13/15). Se examinó la escala numérica NRS como variable primaria. Como variables secundarias se evaluaron la calidad de vida y efectos adversos, utilizando los instrumentos SF-36 y QST, respectivamente.

Côté et al.<sup>(14)</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en Canadá. Los pacientes fueron seleccionados entre la población oncológica con diagnóstico de cáncer en la región de cabeza y cuello. El derivado evaluado fue la nabilona, un cannabinoide sintético que se administró como comprimido de 0,5 mg. La variable resultante primaria analizada fue calidad de vida, medida con el instrumento EORTC QLQ C30. Como variable secundaria se utilizó una escala visual analógica (VAS) de 10 cm para evaluar la intensidad del dolor y uso de medicación analgésica; también se evaluó fluctuación de peso, días sin SNG o gastrostomía, apetito, náusea y medicación antiemética utilizada.

Lichtman et al.<sup>(15)</sup> es un ensayo de fase 3, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo. La población objetivo fue pacientes con dolor crónico con cáncer avanzado el cual no podía controlarse con opioides comunes. El derivado del cannabis examinado en este estudio fue el nabiximol (principios activos THC y CBD). La variable resultante primaria evaluada fue disminución del dolor, utilizando la puntuación NRS. Las variables secundarias fueron puntaje promedio del NRS, peor puntaje NRS; interrupción del sueño por el dolor, así como calidad de vida. La seguridad se evaluó midiendo la ocurrencia de Eventos Adversos emergentes del Tratamiento (AETs).

Turcott et al.<sup>(16)</sup> es un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, para evaluar el efecto de la nabilona frente a placebo en el apetito, el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, en estadios III y IV. Un total de 47 pacientes asignados al azar para recibir nabilona (0.5 mg/d durante 2 semanas seguido de 1.0 mg/d durante 6 semanas) o placebo.

Entre los ECAs incluidos el tamaño de la muestra varía mucho, desde pequeños estudios piloto con menos de 20 pacientes por brazo (5, 16), hasta un estudio con casi 200 pacientes por brazo<sup>(15)</sup>. Dos estudios utilizaron nabilona, un cannabinoide sintético químicamente similar al THC; tres estudios utilizaron nabiximol, que es un extracto natural de cannabis que contiene los cannabinoides THC y CBD. Por último, Johnson 2010 analizó dos tratamientos, uno solo con CBD y otro que incluyó CBD y THC.

En la **Tabla 2** se resumen las principales variables resultantes (outcomes) analizados por los diferentes estudios. Cuatro estudios analizaron como variable principal el efecto del cannabis sobre el dolor, ya sea midiendo el efecto utilizando una escala continua o a través de la disminución del dolor en 30% o más, mientras que un estudio analizó principalmente el efecto sobre la calidad de vida o sobre el estado nutricional. Todos los estudios reportaron algún

resultado sobre efectos adversos, si bien algunos estudios no describieron la frecuencia y solo reportaron si hubo diferencia significativamente estadística entre el brazo intervención y el brazo placebo. Igualmente, todos los estudios hacen referencia a calidad de vida, si bien la forma de reportar los resultados no siempre fue adecuada, dado que algunos estudios solo reportan si hubo o no diferencias estadísticas.

**Tabla 2.** Principales variables resultantes analizadas por los estudios incluidos

Primer autor, año de publicación	Variable resultante primaria	Variables resultantes secundarias	Efectos Adversos (EAs)	Calidad de vida***
Johnson, 2010 (12)	Severidad de dolor - Escala NRS*	Reducción de dolor >= 30%	Total EAs Total EAs severos	EORTC QLQ-C30
Portenoy, 2012 (13)	Reducción del dolor >= 30%	Promedio score NRS Peor score NRS Interrupción del sueño	Total de EAs Efectos adversos emergentes del tratamiento (AET), AET severos	EORTC QLQ-C30 PAC-QoL, MADRS, PGIC, BPI-SF
Lynch, 2014 (5)	Severidad del dolor - Escala NRS	Calidad de vida	Hiperalgnesia Alodinia	SF-36
Côté, 2016 (14)	Calidad de vida escala QLQ-C30	Severidad del dolor - Escala VAS** Peso, nutrición, apetito, náusea	Toxicidad Nabilone	EORTC QLQ-C30
Lichtman, 2018 (15)	Severidad de dolor - Escala NRS*	Promedio score NRS, Peor score NRS, Interrupción del sueño	Eventos adversos emergentes del tratamiento (AET)	PAC-QoL, SGIC, PSQ, PGI*
Turcotte, 2018 (16)	Aumento de ingesta calórica	Severidad del dolor - Escala VAS** Estado nutricional, calidad de vida	EA tolerable y de corta duración	EORTC-QLQ-C30 QLQ-LC13

\*NRS score (Numerical Rating Scale)\*\*VAS (Visual Analog Scale)\*\*\*Sujeto Impresión global de cambio (SGIC), Cuestionario de satisfacción del paciente (PSQ), Physician Global Impression of Change (PGIC), Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), European Organization Research Treatment of Cancer (EORTC), Quality of life Questionnaire (QLQ-C30), Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QoL), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

**Fuente:** elaboración propia.

La **Figura 2** presenta los resultados del metaanálisis para el efecto de derivados del cannabis sobre intensidad de dolor, medida en una escala continua. Para incluir el estudio de Côté et al.<sup>(14)</sup> hubo que realizar algunas suposiciones porque el único resultado reportado fue un valor p; las suposiciones fueron que el brazo placebo tuvo el mismo resultado y la misma varianza que el brazo de Johnson et al.<sup>(12)</sup>. Esta suposición fue hecha para no excluir un estudio que mostraba resultados negativos.

El metaanálisis arrojó como resultado que, en promedio, el brazo experimental reduce la intensidad del dolor de forma leve. La diferencia entre la intervención y el placebo es de 0,44 puntos (95%IC:0,25-0,63) a favor del cannabis, en una escala que va de 0 a 10. El efecto es estadísticamente significativo, pero es leve.

Como era de esperar, los estudios con mayor cantidad de pacientes y menor varianza son los que tienen el mayor peso. Los resultados de los diferentes estudios son relativamente similares, y esto se refleja en el muy bajo índice de heterogeneidad ( $I^2=0\%$ ).

En la **Figura 3** se incluye el meta-análisis para reducción de la intensidad del dolor en al menos 30%. A pesar de que solo dos estudios reportaron esta variable resultante, se presentan estos resultados dado que algunos autores definen que el efecto es "clínicamente significativo" cuando la disminución del dolor es de esta magnitud. Se debe resaltar que en la **Figura 3** los efectos beneficiosos del cannabis se muestran a la derecha en la gráfica, en contraposición a la gráfica anterior. El meta-análisis arroja como resultado que en el grupo intervención, la mejora del dolor se presenta con una frecuencia de 10% mayor que en grupo control (95%IC:1%-18%). La estimación no es muy precisa dado que solo dos estudios son incluidos.

En lo que refiere a efectos adversos (AEs), en la **Tabla 3** se presenta la ocurrencia de ellos para los cuatro estudios que los reportan. En general, la frecuencia de AEs fue superior para los grupos que recibieron derivados del cannabis que para los grupos control. En general los AEs fueron leves y raramente se asociaron con la interrupción del tratamiento.

Para calidad de vida fue imposible realizar un meta-análisis, dado que en general los estudios midieron diferentes dimensiones (por ej. nutrición, área social, funcional, etc), y pocos evaluaron calidad de vida forma global utilizando instrumentos comparables. Todos los análisis de calidad de vida favorecen el brazo cannabis, aunque generalmente es de poca magnitud.

**Tabla 3.** Distribución de Efectos Adversos según tratamiento para cuatro estudios

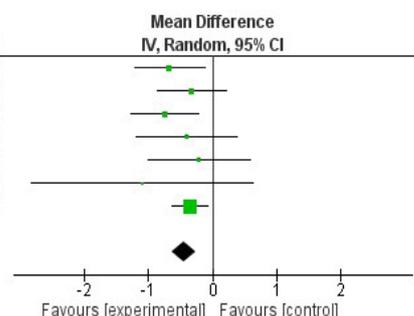
Estudio	Efecto Adverso	Intervención			Control Placebo N (%)
		THC:CBD N (%)	THC N (%)	N (%)	
Johnson, 2010 (12)	Somnolencia	8 (13,3)	8 (13,8)		6 (10,2)
	Mareos	7 (11,7)	7 (12,1)		3 (5,1)
	Confusión	4 (6,7)	1 (1,7)		1 (1,7)
	Náuseas	6 (10,0)	4 (6,9)		4 (6,8)
	Vómitos	3 (5,0)	4 (6,9)		2 (3,4)
Portenoy, 2012 (13)	Náuseas	16 (17,6)	18 (20,7)	25 (27,8)	12 (13,2)
	Mareos	10 (11,0)	21 (24,1)	20 (22,2)	12 (13,2)
	Vómitos	9 (9,9)	14 (16,1)	19 (21,1)	7 (7,7)
	Somnolencia	8 (8,8)	16 (18,4)	15 (16,7)	4 (4,4)
	Desorientación	5 (5,5)	5 (5,7)	8 (8,9)	1 (1,1)
	Anorexia	6 (6,6)	5 (5,7)	11 (12,2)	10 (11,0)
	EAs graves	35 (38,5)	18 (20,7)	28 (31,1)	23 (25,3)
Lichtman, 2018 (15)	Nausea	Nabiximol			Placebo
	Vómitos	31 (15,6)			21 (10,6)
	Mareos	16 (8,0)			13 (6,6)
	Pérdida de apetito	16 (8,0)			8 (4,0)
	Fatiga	14 (7,0)			12 (6,1)
	Constipación	12 (6,0)			10 (5,1)
Lynch, 2014 (5)	Fatiga	Nabiximol			Placebo
	Sequedad de boca	7 (38,9)			0 (0,0)
	Mareos	5 (27,8)			1 (5,6)
	Náuseas	6 (33,3)			0 (0,0)

\*DB, DM, DA, dosis baja, media y alta, respectivamente

Fuente: elaboración propia.

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Johnson 2010 1a	4.71	1.52	60	5.38	1.52	59	12.4%	-0.67 [-1.22, -0.12]	2010
Johnson 2010 2a	5.06	1.48	58	5.38	1.48	59	12.9%	-0.32 [-0.86, 0.22]	2010
Portenoy 2012	4.3	1.84	91	5.05	1.84	91	13.0%	-0.75 [-1.28, -0.22]	2012
Lynch 2014	6	1.2	18	6.4	1.2	18	6.0%	-0.40 [-1.18, 0.38]	2014
Côté 2016	5.17	1.52	28	5.38	1.52	28	5.8%	-0.21 [-1.01, 0.59]	2016
Turcott 2018	2.2	2.5	14	3.3	2.5	19	1.2%	-1.10 [-2.83, 0.63]	2018
Lichtman 2018	5	1.2	141	5.35	1.2	150	48.7%	-0.35 [-0.63, -0.07]	2018
<b>Total (95% CI)</b>			<b>410</b>			<b>424</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.44 [-0.63, -0.25]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.47, df = 6 (P = 0.75); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 4.50 (P < 0.00001)

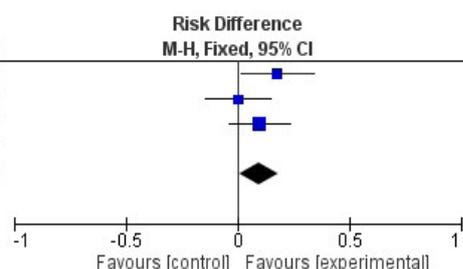


**Figura 2.** Efecto del cannabis sobre intensidad del dolor, escala continua

Fuente: elaboración propia

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Total	Events	Total			
Johnson 2010 1a	23	60	12	59	28.5%	0.18 [0.02, 0.34]		
Johnson 2010 2a	12	58	12	59	28.0%	0.00 [-0.14, 0.15]		
Portenoy 2012	35	91	26	91	43.5%	0.10 [-0.04, 0.24]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>209</b>		<b>209</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.10 [0.01, 0.18]</b>		

Total events: 70 (Experimental) / 50 (Control)  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 2.59, df = 2 (P = 0.27); I<sup>2</sup> = 23%  
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)



**Figura 3.** Efecto del cannabis para reducir intensidad del dolor en al menos 30%

Fuente: elaboración propia

## DISCUSIÓN

La evidencia recabada es escasa en calidad y cantidad. Solo se recuperaron seis estudios aleatorizados, con un bajo número de participantes, lo que deriva en una aplicabilidad limitada para la clínica médica.

No todas las investigaciones son rigurosas ni brindan información de calidad suficiente. En la evidencia recabada los resultados no están presentados de forma clara, y se omite incluir mucha información que ayude al lector. El diseño general de los estudios, las pautas posológicas de los brazos experimentales, las variables resultantes medidas, y los métodos de análisis de los datos obtenidos fueron muy cambiantes e inconsistentes entre los estudios, lo que dificulta la comparación entre los mismos.

A su vez, en varios casos existieron irregularidades en la forma de presentación de los datos; por ejemplo, descripción de resultados de forma narrativa sin existir registro numérico de sus valores, tablas sin referencias, reporte solo de valores p entre otros. Sería deseable que se siguieran guías generales de buena investigación que permitan mejorar los diseños de estudios en cuestiones elementales, como el tipo de intervención a comparar, qué pauta posológica seguir, qué variables resultantes buscar, cómo medirlas, de qué manera registrarlas; de tal forma que facilitara el análisis de la bibliografía disponible respecto a un tema en particular.

Según la evidencia encontrada, no existen indicaciones posológicas concretas para el uso de derivados de cannabis en el tratamiento del dolor oncológico. Esto conlleva un riesgo de exposición a numerosos efectos adversos, y de variable intensidad.

En general, los resultados obtenidos en esta revisión mostraron una respuesta leve a favor de la analgesia inducida por derivados del cannabis, siendo los efectos máximos a las dos semanas de iniciado el tratamiento, y a dosis bajas. En cuanto a la calidad de vida se denota un cambio considerable positivo para los pacientes que recibieron el tratamiento con el fármaco activo. No obstante, en todos los ensayos clínicos el efecto analgésico fue leve. Este debe responder a algún mecanismo farmacológico aún poco estudiado, que podría ser blanco de futuras investigaciones, en vistas a descubrir o desarrollar algún ligando o fármaco que produzca un efecto analgésico aún mayor al observado con los preparados usados actualmente.

El tratamiento del dolor continúa siendo un desafío para la medicina. Aun con el avance de la tecnología, dado su compleja naturaleza que requiere un enfoque multidimensional para su manejo óptimo, urge la necesidad de buscar una nueva alternativa para el manejo del dolor, que se hace evidente cuando

analizamos la calidad de vida de estos pacientes.

Los derivados del cannabis se han hecho accesibles a la población general en nuestro país como productos terapéuticos, sean productos registrados y aprobados por la autoridad sanitaria o no. En Uruguay existe un solo producto farmacológico registrado en el MSP, el Epifractán®. La única indicación aprobada para este fármaco es la epilepsia refractaria, pero muchos médicos lo indican of-label para el tratamiento del dolor crónico de diversos orígenes, así como en pacientes que presentan esclerosis múltiple para aliviar la espasticidad muscular.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los derivados del cannabis investigados tienen un efecto analgésico para los pacientes con cáncer, pero este efecto es leve. Es necesario continuar las investigaciones con el fin de identificar los mecanismos por los que el cannabis produce analgesia para poder desarrollar terapias más eficaces y que tengan un impacto clínico más significativo. Dado que los derivados del cannabis se utilizan para muchas indicaciones en nuestro medio sin que existan protocolos claros, es de suma importancia que diferentes sociedades médicas empiecen a estudiar los efectos del cannabis medicinal y desarrollen guías terapéuticas para orientar su uso.

## REFERENCIAS

1. **Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.** Registro Nacional de Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer; 2019. Disponible en: [http://www.comisioncancer.org.uy/uc\\_513\\_1.html](http://www.comisioncancer.org.uy/uc_513_1.html)
2. **Benitez-Rosario MA.** Diagnóstico y tratamiento del dolor oncológico. *Aten Primaria.* 2006;38(Supl 2):29-37.
3. **Puebla Diaz F.** Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. *Oncología (Barce.)* 2005;28(3). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006)
4. **Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G.** Manejo del dolor oncológico. *An. Med. Interna.* 2007;24(11). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992007001100010](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001100010)
5. **Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG.** A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(1):166-173. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018
6. **World Health Organization (WHO).** Cancer pain relief. WHO: Geneva; 1986.
7. **Lambert DM, Fowler CJ.** The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. *J. Med. Chem.* 2005;48(16):5059-87. doi:10.1021/jm058183t
8. **Grandes Moreno P.** Sistema endocannabinoide. En: Zarranz JJ (Ed.). *Neurofarmacología contemporánea.* Barcelona: Elsevier; 2011.
9. **Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al.** Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.

doi:10.1001/jama.2015.6358

10. **Torres LM, Trinidad JM, Calderón E.** Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor.* 2013;20(3):132-136. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v20n3/05\\_revisiones.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v20n3/05_revisiones.pdf)
11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014. Disponible en: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman->
12. **Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT.** 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. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):167-179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
13. **Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al.** Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain.* 2012;13(5):438-449. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.003
14. **Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A.** Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(4):317-324. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018
15. **Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W et al.** Results of a double-blind, randomized, placebo controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):179-188. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001
16. **Turcotte JG, Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón A, et al.** The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: A randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(9):3029-3038. doi: 10.1007/s00520-018-4154-9

## ÁPENDICE 1

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica, realizada en PubMed por última vez el 23.08.2019

### **FILTER: clinical trial – 17 entradas:**

```
(((((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]) AND cannabinoids[MeSH Terms])) OR (((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]) AND medical marijuana[MeSH Terms])) OR (((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]) AND cannabis[MeSH Terms])) AND Clinical Trial[ptyp])
```

### **FILTER: systematic reviews 12 entradas:**

```
(((((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]) AND cannabinoids[MeSH Terms])) OR (((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]) AND medical marijuana[MeSH Terms])) OR (((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]) AND cannabis[MeSH Terms])) AND systematic[sb])
```