

# CANNABIS MEDICINAL: INFORMACION EN EL PUNTO DE PARTIDA

Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos

Lugar en terapéutica del cannabis medicinal en oncología

MARÍA ESPINOSA BOSCH

Hospital Regional Universitario de Málaga GT GEDEFO



# EL DIARIO DE CLARA



"Hoy he vuelto a la quimioterapia. La medicina que debería curarme me deja vacía, con el estómago revuelto y la cabeza dando vueltas. He probado todas las pastillas que me recetaron, pero ninguna calma este torbellino. Al final, he aceptado lo que nunca pensé: recurrir a un bizcocho que una amiga me preparó con un ingrediente prohibido. Me dio vergüenza al principio, como estuviera traicionando a mis médicos o a mí misma. Pero esta noche, por primera vez en semanas, pude cenar con mi hijo sin correr al baño. No sé si estoy haciendo lo correcto, ni cuánto tiempo podré esconderlo. Solo sé que necesito recuperar aunque sea un trozo de normalidad, un momento en el que mi vida no huela a hospital. Ese trozo de bizcocho, aunque cargado de dudas, sabe a alivio."

- Fragmento de un diario ficticio de una paciente con cáncer de mama



# **TELEVOTO**

¿Para qué indicación crees que "usan/querrían usar" los pacientes oncológicos los productos a base de cannabis?

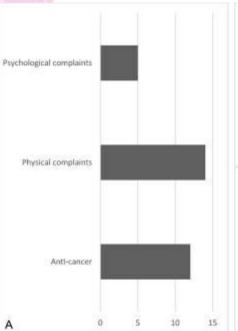
- a) Náuseas y vómitos
- b) Otro síntoma (apetito, dolor, ansiedad o sueño)
- c) Como tratamiento antineoplásico
- d) Paliativo

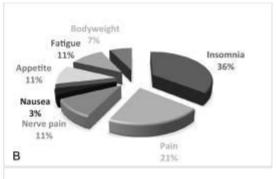


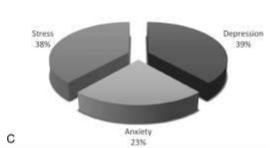




# **TELEVOTO**







¿Para qué indicación crees que "usan" los pacientes oncológicos los productos a base de cannabis?

- Casi la mitad de los usuarios (46%) consumieron cannabinoides con la intención de tratar o curar el cáncer.
- Síntomas físicos más comunes: insomnio y dolor
- Síntomas psicológicos: depresión, estrés, ansiedad
- Percepción manejo multisintomático

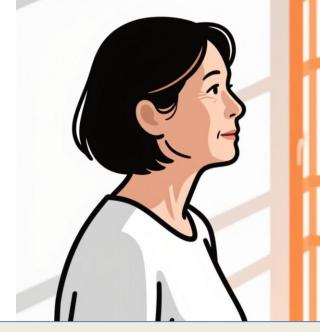


El Cannabis en Nuestros Pacientes: ¿Cómo lo Posicionamos en Terapéutica?

¿Cuántos pacientes oncológicos en su hospital están utilizando cannabis o productos derivados?

• EE. UU. y Países Bajos: 20% - 40% de los pacientes con cáncer ya están consumiendo cannabis para controlar sus síntomas.

El cannabis ya forma parte del panorama terapéutico de nuestros pacientes, independientemente de si nosotros lo recomendamos o no. La verdadera cuestión, por tanto, no es si se usa, sino:





¿Cómo integramos el cannabis de forma segura, informada y basada en la evidencia en nuestras estrategias de cuidado oncológico, minimizando riesgos y maximizando el beneficio para el paciente?

Es fundamental abordar esta realidad con rigor científico y responsabilidad clínica.



¿El uso de cannabis y/o cannabinoides por parte de adultos con cáncer reduce las toxicidades relacionadas con el tratamiento, alivia los síntomas del cáncer o mejora la calidad de vida?

**ASCO Special Articles** 

Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline







# Evidencia en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV)

Los efectos de añadir cannabis y/o cannabinoides a los regímenes antieméticos actuales siguen siendo **inciertos**, ya que la mayoría de los estudios sobre CINV se realizaron antes de la disponibilidad de directrices basadas en la evidencia y regímenes profilácticos antieméticos modernos, incluida la <u>profilaxis triple</u> (combinación de un antagonista del receptor NK1, antagonista del receptor 5HT3 y corticosteroide) y la <u>profilaxis cuádruple</u> (profilaxis triple más olanzapina).

Una revisión Cochrane de 2015 sobre nabilona y dronabinol informó beneficios en algunas medidas de náuseas y/o vómitos, al igual que una revisión sistemática de 2020 sobre cannabinoides orales. Los cannabinoides orales se acompañaron de un aumento de la **disforia**, la **euforia** y la **sedación**. La mayoría de los estudios incluidos en estos análisis se publicaron en las décadas de 1970 y 1980.

Presentación ↑↓	Principio Activo ↑₹	Proveedor	Observaciones	Más información	C
CANEMES 1 mg CÁPSULA, 28 cápsulas - <b>013621</b>	NABILONA	VIATRIS PHARMACEUTICALS, S.L.		Fecha actualización: 21/08/2024 Estado: DISPONIBLE Precio Facturación(€): 349.8  ① Uso hospitalario  ☆ Estudio especial	





### ¿Hay algo nuevo?

Supportive Care in Cancer (2023) 31:39 https://doi.org/10.1007/s00520-022-07480-x

REVIEW

Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer

Un ensayo aleatorizado de fase II de 2020 sugiere beneficio de agregar cannabis y/o cannabinoides a los regímenes antieméticos actuales. Este ensayo australiano reclutó adultos con cáncer que experimentaron CINV durante una quimioterapia moderada o altamente emetógena a pesar de los regímenes antieméticos basados en guías actuales\*.

\*Solo el 10% de los participantes recibió proflilaxis cuádruple

Resultados

Diseño del estudio

El resultado primario fue la respuesta completa (sin vómitos y sin medicación de rescate durante las horas 0 a 120). Las tasas de respuesta completa publicadas en la fase II fueron del 25 % con THC:CBD oral y del 14 % con placebo.

El 83 % de los adultos con cáncer prefirió el régimen oral de THC:CBD al placebo.

Metodología

Diseño cruzado ciego, los adultos con cáncer recibieron un ciclo de 1 a 4 cápsulas autotituladas de THC oral 2,5 mg:CBD 2,5 mg tres veces al día desde el día anterior a la quimioterapia hasta 5 días después, así como un ciclo de placebo. Durante el tercer ciclo de quimioterapia, los adultos con cáncer recibieron su intervención preferida, todavía ciegos.

Conclusión

Estos datos respaldan el uso del extracto de cannabis oral con THC:CBD en adultos que experimentan CINV durante regímenes de quimioterapia intravenosa moderada y altamente emetógena, a pesar de la profilaxis antiemética completa.





# Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline

¿El uso de cannabis y/o cannabinoides por parte de adultos con cáncer reduce las toxicidades relacionadas con el tratamiento, alivia los síntomas del cáncer o mejora la calidad de vida?

#### Recomendación 1

Los adultos con cáncer que reciben agentes antineoplásicos moderadamente o altamente emetógenos con **profilaxis antiemética óptima** y experimentan náuseas o vómitos refractarios pueden aumentar su régimen antiemético con dronabinol, nabilona o un extracto oral de THC:CBD 1:1 de calidad controlada

(Calidad de la evidencia: Moderada para dronabinol y nabilona, Baja para extracto de THC:CBD 1:1; Fuerza de recomendación: Débil).

Nota. El cannabis y/o los cannabinoides son solo una de las diversas opciones farmacológicas. Las guías recomiendan añadir olanzapina (si no se administra ya profilácticamente); o antiemético de otra clase (p. ej., antagonista del receptor de neuroquinina-1 \[NK1\], antagonista del receptor de dopamina, benzodiazepina, cannabinoide).





# Evidencia en otros síntomas oncológicos

#### Peso y apetito

RS/MA (2022): efecto sobre caquexia.

Los cannabinoides no tuvieron efecto estadísticamente significativo sobre peso/apetito.

vs megestol, peor QoL.

Evidencia de muy baja calidad.

Recomendación débil en contra de su uso



2 RS/MA: cannabis medicinal no inhalado o cannabinoides en adultos con dolor crónico onco y no onco.

La relación entre cannabinoides y dolor (EVA) no fue estadísticamente significativa.

MASCC recomienda no utilizar cannabinoides como analgésico adyuvante para el dolor oncológico

#### Ansiedad y depresión

RS (2023) cannabis en relación con la ansiedad, la depresión y el insomnio.

Los autores concluyeron que no era posible hacer ninguna recomendación sobre el uso de cannabis para la ansiedad o la depresión.



#### Sueño

MA (2022) evaluó los cannabinoides y el sueño en adultos con dolor oncológico, dolor no oncológico u otras afecciones (5 ECA)

los cannabinoides se asociaron con una muy leve mejora del sueño en adultos con dolor oncológico.



SOCIONAL ESPAININGN. L. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: A systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2022

MÁLAGA 15- Wang. L. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ 2021
AminiLari M. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Sleep 2022
De Feo G. MASCC guidelines: Cannabis for psychological symptoms including insomnia, anxiety, anddepression. Support Care Cancer 2023

# Desafíos en la interpretación clínica

Existe evidencia clínica limitada sobre el uso de cannabis y/o cannabinoides para el manejo de las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer, la paliación de los síntomas oncológicos o la mejora de la calidad de vida. Los estudios muestran efectos variables y contradictorios. Posibles explicaciones:

#### Efectos bifásicos

En modelos preclínicos y clínicos, los cannabinoides exhiben efectos bifásicos que incluyen excitatorios versus depresores, ansiolíticos versus ansiogénicos e hipoalgesia versus hiperalgesia.

#### Efecto séquito

La planta de cannabis contiene cientos de ingredientes bioactivos que pueden actuar juntos a través de interacciones sinérgicas e inhibitorias complejas

#### Desafíos en la dosificación

La dosificación es un desafío debido a la heterogeneidad de los productos disponibles, las diferencias individuales en farmacocinética y metabolismo, y el modo de consumo.

Altamente liposolubles (biodisponibilidad, acumulacion)

#### Efectos adversos

EAs comunes: sensación de euforia, somnolencia, mareos, vertigo, alucinaciones.

Inhiben la familia de enzimas del citocromo 450 (interacciones!)

Riesgo de hepatotoxicidad (elevación de enzimas hepaticas)

Síndrome de *hiperemesis cannabinoide* (consumo prolongado)

Otros: CV, psiquiátricos, seguridad al volante



# Recomendaciones adicionales

#### Recomendación 2

No se debe recomendar 300 mg o más por día de CBD oral para controlar la carga de síntomas debido a la falta de eficacia comprobada y al riesgo de anomalías reversibles de las enzimas hepáticas (Calidad de la evidencia: Baja; Fuerza de la recomendación: Débil).

La evidencia sigue siendo insuficiente para recomendar a favor o en contra del cannabis en el manejo de las toxicidades o síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer (incluido el dolor oncológico), fuera del contexto de un EC



**ASCO Special Articles** 

Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline



# Cannabis como tratamiento contra el cáncer



• This article is more than 5 months old

Medical cannabis shows potential to

fight cancer, largest-ever study finds

Analysis aims to solidify agreement on cannabis's potential as a cancer treatment, lead author of research says



Advertisement



### Evidencia sobre efectos antineoplásicos

La evidencia con respecto a los efectos antineoplásicos es limitada.

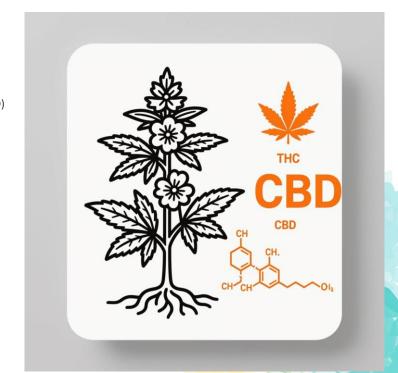
EC de fase Ib de 21 individuos con glioblastoma en tratamiento con temozolomide.

Evalua la adición de nabiximols (un aerosol sublingual de dosis medida farmacéutica 1:1 de THC:CBD) en un ensayo de rango de dosis en adultos con dolor crónico.

Los investigadores también exploraron eficacia: SLP a 6 meses y SG a 1 año.

SLP sin diferencias; SG a 1 año superior en el grupo de nabiximol que en el grupo de placebo.

El estudio no contaba con la potencia estadística para la supervivencia como criterio de valoración. Los investigadores recomendaron una mayor exploración en un ensayo clínico aleatorizado,







# Desinformación sobre cannabis y cáncer

Existe discordancia entre las recomendaciones de expertos contra el cannabis como tratamiento contra el cáncer y la plétora de anécdotas que respaldan su uso.

La información *online* sobre el cannabis como cura del cáncer es generalizada, aunque a menudo no se ajusta a la evidencia científica.

Dicha desinformación puede generar expectativas poco realistas de un tratamiento contra el cáncer que sea natural y sin efectos secundarios.

10x

Aumento de búsquedas

Las búsquedas en línea sobre cannabis y cáncer han aumentado 10 veces la tasa de búsquedas de terapias estándar.

100x

Interacciones en redes

La principal noticia falsa que afirmaba que el cannabis era una cura para el cáncer generó más de 100 veces más interacciones en RRSS que el principal artículo de noticias basado en evidencia.

80%

Evidencia débil

En una revisión de 77 informes de casos únicos que describen adultos con diversos tipos de cáncer que usan cannabis como tratamiento dirigido contra el cáncer, la evidencia de apoyo se consideró débil en más del 80% de los casos.





#### Cannabis como tratamiento contra el cáncer

#### Pregunta clínica

¿El uso de cannabis y/o cannabinoides por parte de adultos mejora el tratamiento del cáncer?

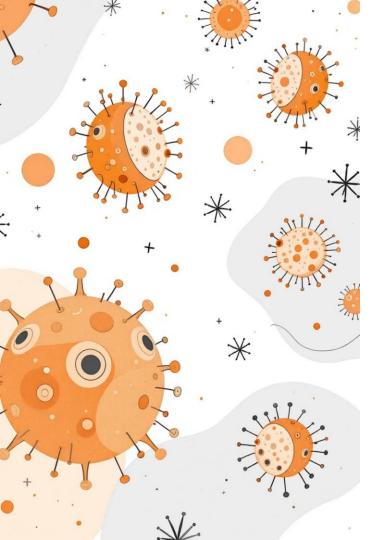
#### Recomendación 3

Se debe recomendar no utilizar cannabis para complementar el tratamiento dirigido contra el cáncer, a menos que sea en el contexto de un ensayo clínico (Tipo: Basado en evidencia; Calidad de la evidencia: Muy baja; Fuerza de la recomendación: Débil).

Sobre todo recomendar no utilizar cannabis o cannabinoides <u>en lugar de</u> un tratamiento dirigido contra el cáncer (Tipo: Consenso informal; Calidad de la evidencia: Muy baja; Fuerza de la recomendación: Fuerte).

El cannabis y/o los cannabinoides utilizados como tratamiento dirigido contra el cáncer pueden causar toxicidades clínicas y financieras significativas sin evidencia de buena calidad de beneficio clínico.





# Cannabis e inmunoterapia: consideraciones importantes

Un problema específico se relaciona con la combinación de cannabis y cannabinoides con inmunoterapias anticancerígenas. La inmunoterapia es una estrategia de tratamiento que busca activar el sistema inmunitario y que este reconozca y ataque las células neoplásicas.

Por su parte, el cannabis tiene **propiedades antiinflamatorias**, que pueden ser beneficiosas para reducir la inflamación asociada al cancer. Pero es probable que dichas propiedades sean muy indeseables durante la activación dirigida de la inmunoterapia anticancerígena específica para linfocitos T.



#### Efectos del cannabis en el sistema inmunitario



#### Linfocitos T

Los cannabinoides modulan la proliferación, activación y actividad citotóxica de los linfocitos T\*.



#### Citocinas y quimiocinas

Afectan la producción de citocinas y quimiocinas por los granulocitos.



#### Células dendríticas

Modulan la función de las células dendríticas y las células asesinas naturales.



#### Neutrófilos

Afectan la capacidad quimiotáctica de los neutrófilos.



#### Células mieloides

Influyen en la rápida expansión y reclutamiento de células mieloides inmaduras inmunosupresoras y células supresoras derivadas de mieloides.





<sup>\*</sup> Mediante la inhibición de la señalización de la cinasa Janus/transductores de señal y activadores de la transcripción (JAK/STAT) a través del receptor cannabinoide tipo 2: Xiong X. Cannabis suppresses antitumor immunity by inhibiting JAK/STAT signaling in T cells through CNR2. Signal Transduct Target Ther 2022



# Estudios sobre cannabis e inmunoterapia

#### Estudio observacional prospectivo

En un estudio observacional prospectivo de 102 adultos consecutivos con cáncer avanzado tratados con inmunoterapia (n = 68 inmunoterapia sola, n = 34 inmunoterapia más cannabis), el uso de cannabis se asoció con un **tiempo medio más corto hasta la progresión** (3,4 meses vs. 13,1 meses, P = .003) y una mediana más corta de SG (6,4 meses vs. 28,5 meses, P = .0009).

#### Conclusión

Dadas las limitaciones del diseño del estudio, estos datos son generadores de hipótesis y requieren mayor validación. Sin embargo, las guías de MASCC (2023) recomiendan **no usar** cannabinoides para ninguna indicación en adultos con cáncer que reciben un inhibidor de puntos de control.

#### Estudio retrospectivo

En un estudio retrospectivo de 140 adultos con cáncer avanzado tratados con nivolumab, el uso de cannabis no se asoció significativamente con la SSP o la SG, pero se asoció con una tasa de respuesta al tratamiento más baja (15,9% vs. 37,5%, P = .02).

#### Recomendación 4

Se debe recomendar NO usar cannabis o cannabinoides en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario.



# Voces de los Pacientes: Percepciones, Expectativas y Realidades

Las RRSS y los foros de pacientes son un espejo de la realidad, donde la información (y la desinformación) sobre el cannabis circula libremente. Estas citas literales nos revelan la brecha entre la percepción del paciente, la evidencia científica y la práctica clínica.

#### Beneficio Percibido

"Thc/cbd... works wonders. Pain, anxiety and nausea."

Reddit, r/cancer

Este comentario refleja la esperanza de un alivio multisintomático. Subraya la necesidad de abordar estas preocupaciones de manera integral.

#### Efectos Adversos No Ignorables

"Vape... knocks the nausea... turns me into a zombie."

- Cancer Research UK - Cancer Chat

Una muestra de que, aunque el beneficio pueda ser real, el perfil de efectos adversos puede ser significativo.

#### Dificultades de Acceso y Rechazo Médico

"Has anyone been prescribed medicinal cannabis... my oncologist has refused."

- Breast Cancer Now, Reino Unido

La frustración del paciente ante la negativa médica es palpable. Esto puede empujarles hacia el mercado no regulado, con los consiguientes riesgos de calidad, dosificación y legalidad.

Llamada a la Prudencia desde España

"En España tenemos fármacos tanto o más eficaces... sigan las directrices médicas."

- Foro AECC

Esta voz, posiblemente de un paciente o cuidador informado, refleja una perspectiva más cautelosa, abogando por la confianza en los tratamientos convencionales y las recomendaciones profesionales.





#### Posicionamiento Terapéutico del Cannabis en Oncología

#### El Cannabis NO Es un Tratamiento Antitumoral

#### Posible Papel del Cannabis en Soporte Oncológico Refractario

Donde sí podría tener un papel, siempre bajo supervisión sanitaria y tras agotar otras opciones, es en el manejo de síntomas refractarios muy específicos:

- Náuseas y Vómitos Refractarios: Principalmente en el contexto de quimioterapia, cuando los antieméticos convencionales a dosis adecuadas (GPC) no son efectivos. Aquí, cannabinoides específicos (como el nabilona o el dronabinol) han mostrado cierta utilidad, aunque no están exentos de efectos adversos (Medicamentos extranjeros)
- La evidencia sigue siendo insuficiente para recomendar a favor o en contra del cannabis y/o los cannabinoides en el manejo de las toxicidades o síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer (incluido el dolor oncológico). Su uso debería limitarse al contexto de EC

#### Situaciones en las que NO se Recomienda

A pesar de la percepción popular, la evidencia actual NO respalda el uso rutinario de cannabis en:

- Primera Línea de Soporte: Para cualquier síntoma. Existen fármacos con mejor perfil de seguridad y eficacia demostrada.
- En pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario
- En pacientes con características clínicas que puedan aumentar el riesgo de toxicidad (hepatotóxicos, antecedentes de SM, etc)







# Conclusiones



# Un Mensaje Claro y Equilibrado

El cannabis **NO debe situarse en primera línea** de tratamiento para ningún síntoma oncológico. Su papel, si lo hay, se restringe estrictamente a un **soporte refractario** muy específico, tras el fracaso de terapias convencionales y siempre bajo supervisión.



### Nuestro Deber: Rigor y Protección

Como profesionales sanitarios, nuestro principal rol es aportar rigor científico a esta compleja conversación y proteger al paciente frente a la presión social, la desinformación y las promesas infundadas que circulan libremente.



#### Pregunta para el Debate

Dada la creciente prevalencia del uso de cannabis entre nuestros pacientes y la necesidad de una gestión informada:

> ¿Estamos preparados en Farmacia Hospitalaria para monitorizar y evaluar eficazmente el uso de cannabis medicinal en el entorno oncológico?





MÁLAGA 15-17 OCT 25



# Gracias

maria.espinosa.sspa@juntadeandalucia.es