

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl3):e6539 doi: 10.5867/medwave.2016.6539

# ¿Son efectivos los cannabinoides para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer activo?

**Autores:** Diego Lobos Urbina[1,2], José Peña Durán [2,3,4]

### Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento Hemato-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Centro de Cáncer Nuestra Señora de la Esperanza, Red de Salud UC-Christus, Santiago, Chile

**E-mail:** [jepena@uc.cl](mailto:jepena@uc.cl)

**Citación:** Lobos Urbina D, Peña Durán J. Are cannabinoids effective for treatment of pain in patients with active cancer?. *Medwave* 2016;16(Suppl3):e6539 doi: 10.5867/medwave.2016.6539

**Fecha de publicación:** 14/9/2016

## Resumen

El uso de cannabinoides ha sido propuesto para el tratamiento de pacientes con dolor oncológico, principalmente para aquellos en quienes el tratamiento habitual no es suficiente. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos nueve revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen siete estudios que responden la pregunta de interés, de los cuáles seis corresponden a estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que no está claro si los cannabinoides producen una disminución del dolor o una mejoría en la calidad de vida en pacientes con dolor oncológico refractario porque la certeza de la evidencia es muy baja, pero probablemente se asocian a efectos adversos importantes.

### Problema

La *Cannabis* ha sido utilizada desde hace siglos en forma recreativa y terapéutica. Sin embargo, su uso se ha limitado desde la prohibición que en 1971 realizó Naciones Unidas. El interés en investigar sus usos terapéuticos llevó al descubrimiento de los receptores de endocannabinoides CB1 y CB2, los cuales mediante un mecanismo asociado a proteína G, tendrían efecto en la reducción del dolor. Como muchos pacientes oncológicos cursan con dolor de difícil tratamiento a pesar de la terapia estándar máxima, se ha propuesto el uso de extractos de la planta con el principio activo delta-9-tetrahidrocannabinol, o análogos de este. Sin embargo, no está claro cuál es su real utilidad clínica.

### Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- No está claro si los cannabinoides disminuyen el dolor o mejoran la calidad de vida de pacientes con dolor oncológico refractario, porque la certeza de la evidencia disponible es muy baja.
- Probablemente el uso de cannabinoides se asocia a una alta tasa de eventos adversos en pacientes con cáncer activo.

## Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos nueve revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9], que incluyen siete estudios primarios [10],[11],[12],[13],[14],[15],[16] de los cuales seis corresponden a estudios controlados aleatorizados [10],[11],[12],[13],[14],[15]. Esta tabla y el resumen general se basan en estos últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los seis estudios incluyeron a pacientes adultos con cáncer activo y dolor de diverso tipo secundario a su patología (oncológico, óseo o neuropático) [10],[11],[12],[13],[14],[15]. Cuatro estudios se llevaron a cabo en pacientes hospitalizados [10],[11],[12],[13], mientras que los dos restantes [14],[15], se realizaron en pacientes ambulatorios. Sólo dos estudios [14],[15] incluyeron pacientes refractarios al tratamiento, definido como dolor moderado o alto a pesar de tratamiento con 80 mg o más de equivalentes de morfina.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Tres estudios evaluaron extractos de delta-9-tetrahidrocannabinol [10],[11],[14], dos estudios evaluaron nabiximol [14],[15], un preparado con tetrahidrocannabinol y cannabidiol, un estudio evaluó un análogo nitrogenado de Cannabis [12] y un estudio evaluó benzopirano-peridina [13].</p> <p>Todos los estudios compararon contra placebo o tratamiento con codeína (en dosis menor a la estándar). Un estudio comparó en otra rama diferentes cannabinoides entre sí [14].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>El principal desenlace metanalizado fue la reducción del dolor, evaluado según la escala de Houde, escala visual-análoga o escala numérica.</p> <p>Otros desenlaces evaluados fueron la calidad de vida y la presencia de efectos adversos como: gastrointestinales (nauseas, vómitos), del sistema nervioso central (ataxia, alteraciones de memoria, desorientación, confusión), psiquiátricos (euforia, depresión, ansiedad, psicosis) y muerte, entre otros.</p>

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los cannabinoides está basada en los dos estudios aleatorizados que evaluaron pacientes con dolor refractario [14],[15], que incluyen 290 pacientes. Ambos estudios midieron la reducción del dolor y un estudio midió calidad de vida [14]. La información sobre efectos adversos, por su parte, se basa en una revisión sistemática [7] que evalúa los efectos adversos de los cannabinoides en distintas poblaciones, e incluye 29 estudios que reportan este desenlace.

- No está claro si los cannabinoides disminuyen el dolor en pacientes con dolor oncológico refractario, porque la certeza de la evidencia disponible es muy baja.
- No está claro si el uso de cannabinoides mejora la calidad de vida en pacientes con cáncer activo y dolor refractario, porque la certeza de la evidencia disponible es muy baja.
- El uso de cannabinoides probablemente se asocia a una alta tasa de eventos adversos en pacientes con cáncer. La certeza de la evidencia es moderada.

Cannabinoides para el dolor oncológico intratable				
<b>Pacientes</b>	Pacientes adultos con cáncer activo y dolor refractario al tratamiento			
<b>Intervención</b>	Cannabinoides			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Cannabinoides	CON Cannabinoides		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Reducción del dolor**	245 por 1000	331 por 1000	RR 1,35 (0,63 a 2,9)	⊕○○○ Muy baja <sup>1,2,3</sup>
	Diferencia: 86 pacientes más por 1000 (Margen de error: 91 menos a 465 más)			
Calidad de vida***	<b>2,47 puntos mejor</b> en una escala de 0 a 100 (Margen de error: -3,87 a 8,81)		--	⊕○○○ Muy baja <sup>1,3</sup>
Efectos adversos	780 por 1000	915 por 1000	OR 3,03 (2,42 a 3,80)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>4</sup>
	Diferencia: 135 pacientes más por 1000 (Margen de error: 116 más a 151 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.  
 RR: Riesgo relativo.  
 OR: Odds Ratio.  
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

\*Los riesgos **SIN cannabinoides** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cannabinoides** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error)

\*\* La reducción del dolor se definió en los estudios como una reducción de al menos 30% en el valor basal de escala visual análoga o numérica.

\*\*\* EORTC QLQ -C30 es un cuestionario para evaluar calidad de vida en pacientes con cáncer. La escala va de 0 (peor calidad de vida) a 100 (mejor calidad de vida).

<sup>1</sup> Se redujo la certeza de la evidencia dado que el riesgo de sesgo reportado en los estudios incluidos es alto.  
<sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia dada la inconsistencia entre los distintos estudios.  
<sup>3</sup> Se redujo la certeza de la evidencia por imprecisión.  
<sup>4</sup> Se redujo la certeza por tratarse de evidencia indirecta. La mayor cantidad de información proviene de pacientes con otras patologías diferentes de cáncer.

### Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- Esta evidencia se aplica a adultos que cursan con dolor de difícil manejo en contexto de cancer activo.
  - En ninguno de los estudios analizados se estudió el efecto de la *Cannabis* fumada o vaporizada, si no que se usaron comprimidos y spray orales. Considerando que se han descubierto más de 60 cannabinoides dentro de la planta, y que el efecto podría modificarse dependiendo de la vía de administración, cualquier extrapolación a compuestos o vías de administración no evaluados en los estudios podría ser prematura.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Se incluyeron los desenlaces críticos para la toma de decisión en este escenario clínico, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen. Estos coinciden con aquellos presentados en la mayoría de las revisiones identificadas, y las principales guías.
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- No es posible realizar un adecuado balance riesgo/beneficio porque la certeza de la evidencia sobre la efectividad de los cannabinoides para el tratamiento del dolor oncológico es muy baja. Sin embargo, cualquier efecto probablemente sería pequeño, por lo que en vista que los efectos adversos son frecuentes, el balance riesgo/beneficio probablemente no favorece su utilización en estos pacientes.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- Si bien la evidencia existente debería llevar a la mayoría de los pacientes y tratantes a inclinarse en contra de la utilización de esta intervención, dada la connotación que tienen las medicinas naturales y en particular la *Cannabis*, creemos que algunas personas tenderán a favorecer su uso a pesar de la información entregada en este resumen.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Estos fármacos son en general de alto costo. En el caso de los fármacos orales, el costo directo suele ser elevado. En el caso de *Cannabis*, existen altos costos asociados a su producción, regulación y distribución.
- 

### Factibilidad y aceptabilidad

---

- Es importante notar la dificultad de acceso de estos medicamentos en los países en que las formulaciones derivadas de *Cannabis* están prohibidas por ley.
  - El fármaco que se utilizó en los estudios seleccionados para este resumen se encuentra aún en fase de pruebas clínicas, no estando disponible para su comercialización.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- En general, las consecuencias de este resumen concuerdan con las de las revisiones sistematicas incluídas, aunque algunas revisiones [6],[7] que analizaron todos los tipos de dolor estiman que existe evidencia de moderada certeza para apoyar su uso.
  - La guía clínica de la *National Comprehensive Cancer Network* [17], la guía clínica de NICE para los cuidados al final de la vida [18] y la guía clínica de la *European society for Clinical Oncology* [19] no mencionan a los cannabinoides como alternativa terapéutica. Por el contrario, recomiendan el uso de otros agentes analgésicos en estos pacientes, como ketamina u opioides de nueva generación como el tapentadol. Por otro lado, la guía de practica clínica de la *American Society of Clinical Oncology* [20], la cual trata sobre pacientes sobrevivientes, recomienda la utilización, según las leyes locales, de los cannabinoides para el tratamiento de dolor crónico (sin distinción del tipo u origen), luego de haber hecho la consideración de costo beneficio correspondiente.
- 

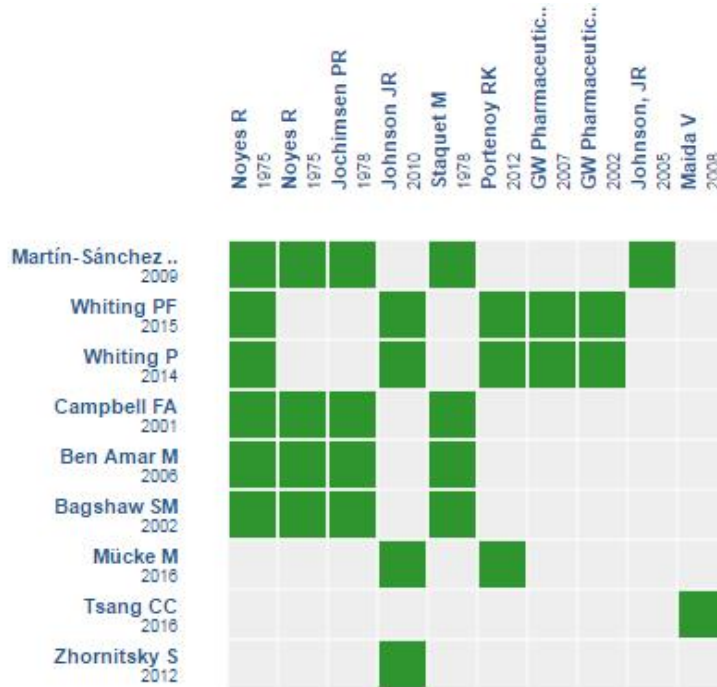
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad de que las conclusiones de este resumen acerca de los beneficios de los cannabinoides en pacientes con dolor oncológico cambien con futura evidencia es muy alta, dada la incertidumbre existente.
  - Identificamos al menos dos estudios en curso [21],[22], que abordan la temática en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, los cuales podrían entregar información relevante
  - Nuevas revisiones sistemáticas de alta calidad y que incluyan una mayor proporción de estudios relevantes podrían entregar información relevante, dado que las que identificamos tienen limitaciones importantes.
-

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cannabinoides para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer activo](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.



## Referencias

1. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001 Jul 7;323(7303):13-6. | [PubMed](#) |
2. Bagshaw SM, Hagen NA. Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literature. *J Palliat Care*. 2002 Summer;18(2):111-22. | [PubMed](#) |
3. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006 Apr 21;105(1-2):1-25. | [PubMed](#) |
4. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009 Nov;10(8):1353-68. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 May 21;5(5):529-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Whiting P, Wolff R, Westwood M, Duffy S, Misso K, Keurentjes C, et al. Systematic Review of Cannabis for Medical Use. N.p., 2014. [on line] | [Link](#) |
7. 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 Jun 23-30;313(24):2456-73. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the Management of Pain. *Pharmacotherapy*. 2016 Mar;36(3):273-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the Management of Pain. *Pharmacotherapy*. 2016 Mar;36(3):273-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975 Feb-Mar;15(2-3):139-43. | [PubMed](#) |
11. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975 Jul;18(1):84-9. | [PubMed](#) |
12. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Apr;23(4):397-401. | [PubMed](#) |
13. Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes R Jr. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Aug;24(2):223-7. | [PubMed](#) |
14. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganæ-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 Feb;39(2):167-79. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Portenoy RK, Ganæ-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 May;13(5):438-49. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol*. 2008 Mar;6(3):119-24. | [PubMed](#) |
17. National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN, 2014. [on line]. | [Link](#) |
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. End of Life Care for Adults. nice.org.uk. [on line] | [Link](#) |
19. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:viii139-54. | [PubMed](#) |
20. Paice JA, Portenoy R, Lachetti C, Campbell T, Chevile A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 25. pii: JCO685206. | [PubMed](#) |
21. Martinez D; New York State Psychiatric Institute. Investigation of Cannabis for Pain and Inflammation in Lung Cancer. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2000. *ClinicalTrials.gov* [on line]. | [Link](#) |
22. Martinez D, New York State Psychiatric Institute. Investigation of Cannabis for Chronic Pain and Palliative Care. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2000. *ClinicalTrials.gov* [on line]. | [Link](#) |

### Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 63  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.