



Ministerio de Salud
Instituto Nacional del Cáncer

NOTA N° 1778/16 INC

Ref.: Cannabis para uso medicinal

BUENOS AIRES, 11 DE OCTUBRE DE 2016

**COMISIÓN DE ACCIÓN SOCIAL Y SALUD PÚBLICA DE LA HONORABLE
CÁMARA DE DIPUTADOS DE LA NACIÓN**

Tengo el agrado de dirigirme a Usted, en relación al asunto de la referencia, a fin de elevarle un informe realizado por este Instituto con respecto al tratamiento de diversos proyectos de leyes que abordan la temática de la despenalización del Cannabis para uso medicinal y los beneficios que dicha despenalización podrían traer para la investigación así como para el tratamiento de los cuidados paliativos de personas con cáncer.

El informe realizado se ha basado en la evidencia científica disponible para el uso medicinal de la marihuana para dolor, náuseas, vómitos y anorexia.

Los cannabinoides son derivados del cannabis (planta de marihuana). El cannabinoide psicoactivo primario es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC, conocido también como dronabinol). In vivo, las moléculas de cannabinoides, como el THC interactúan con un sistema endógeno que incluye ligandos tipo cannabinoides (los endocannabinoides) y en múltiples receptores periféricos y en SNC.

Los dos cannabinoides aprobados en Estados Unidos (dronabinol y nabilona) están aprobados sólo para uso en náuseas y vómitos inducidos por QT, y como estimulantes del apetito en enfermedades debilitantes, respectivamente. Un spray para mucosa oral contiene THC mas cannabidiol llamado nabiximols (Sativex), está aprobado en más de 20 países (pero no en EEUU) para el tratamiento de la espasticidad por esclerosis múltiple. En Canadá, también están aprobados "como tratamiento analgésico adyuvante en pacientes adultos con cáncer avanzado que presentan dolor moderado a severo con tratamiento con la dosis mayor tolerada de opioides fuertes para dolor crónico persistente"¹. Es rápidamente absorbido por la mucosa oral y las dosis pueden ser autotituladas por el paciente.

Los datos disponibles de estudios controlados sugieren que estos componentes, tanto como el fumar cannabis, puede tener múltiples propósitos analgésicos en CP, aunque pocos estudios han sido realizados en pacientes con cáncer. Tres revisiones clínicas del 2015 de cannabinoides para tratamiento de dolor crónico tienen similares conclusiones:

1. Una revisión sistemática de 8 TR de cannabis médico en pacientes con dolor crónico incluyó 8 TCP de nabiximols para dolor neuropático relacionado a DBT (n: 2), cáncer (n: 2), esclerosis múltiple (n: 1), neuropatía periférica de varias causas asociadas a alodinia (n: 2), y un T de THC fumada para neuropatía sensitiva dolorosa relacionada a HIV. Cuando se analizaron los 8 trial juntos, el número promedio de pacientes que



Ministerio de Salud

Instituto Nacional del Cáncer

reportaron una reducción del dolor de por lo menos 30% fue modestamente pero no significativamente mayor con cannabinoides que con placebo (OR: 1.41, 95% IC 0.99-2,00). Un resultado similar fue encontrado cuando el análisis fue limitado a los 7 trials que evaluaron el beneficio de nabiximols (OR para mejoría de dolor 1.32, 95% IC 0.94-1.86), mientras que el efecto beneficioso mayor fue con THC fumado para dolor causado por neuropatía sensitiva relacionada a HIV. (OR 3.43, 95% IC 1.03-11.48). No hubo clara diferencia en los resultados basados en la causa del dolor (cáncer vs otras enfermedades). Notablemente, hubo un aumento del riesgo a corto plazo significativo de efectos adversos con cannabinoides, incluyendo eventos adversos severos (OR 1.41, 95% IC 1.04-1.92). estos incluyen mareos, boca seca, náuseas, fatiga, euforia, vómitos, desorientación, somnolencia, confusión, pérdida de equilibrio y alucinaciones².

2. Otra revisión de la literatura de 28 TR de cannabis o cannabinoides para otras condiciones que náuseas y vómitos por QT y wasting síndrome, publicados entre 1948 y 2015, concluyen que el uso de marihuana para dolor crónico y dolor neuropático fue apoyado por la evidencia de TR (1). De los 6 TR (4 con nabilona, 1 nabiximols, y 1 dronabinol) en pacientes con dolor crónico, 5 mostraron un beneficio significativo comparado con placebo; el único trial con resultado negativo demostró mejor alivio del dolor con dihidrocodeína que con nabilona. Sin embargo todos los trials tenían N pequeña (20 a 48 sujetos), todos excluyeron pacientes con dolor por cáncer, todos usaron endpoints subjetivos (ej. escala visual análoga cuantitativa) para determinar beneficio, ninguno evaluó la utilidad del cannabinoides como adyuvante a los opioides y la magnitud del beneficio fue modesta³.
3. Un metanálisis de datos de pacientes individuales fue conducido de 5 TCPDRC de hoja entera de cannabis inhalada para dolor crónico neuropático. Datos basados de 178 pacientes, el OR de más de 30% de reducción en score de dolor subjetivos de cannabis inhalado vs placebo fue 3.2 (95% IC 1.59-13.7), y el NNT para ver beneficio en un paciente fue de 5.53 (95% IC 3.35-13.7). En 3 estudios, el efecto pareciera aumentar con aumento del contenido de cannabis⁴.

Hasta que nuevas preparaciones de cannabinoides como el nabiximols estén disponibles en EEUU, en nuestra opinión, el uso clínico de cannabinoides para dolor por cáncer debería ser limitado a aquellos agentes que son patentados para otros propósitos que dolor, incluyendo el dronabinol y la nabilona.

Un trial de una de estas drogas es razonable para pacientes que son refractarios a los opioides y otros adyuvantes apropiados, en donde la mayoría tendrá dolor neuropático que apoya el beneficio. Los pacientes deberían ser alertados de la limitada evidencia para apoyar beneficio en dolor por cáncer y el potencial riesgo de efectos adversos. Nabilona debería comenzarse 0.5 a 1 mg a la noche y titularse hasta 3 mg, 2 veces por día o más, si se tolera. Dronabinol usualmente es comenzado con una dosis de 2.5 mg, una o dos veces por día y titulado.

El uso de cannabis (marihuana) fumada, vaporizada o ingerida para dolor por cáncer refractario continua siendo controversial.



Ministerio de Salud

Instituto Nacional del Cáncer

Hay varios TR publicados que demuestran al menos beneficio al corto plazo de cannabis fumado o vaporizado en pacientes con dolor neuropático. Ninguno de los estudios incluyó pacientes con dolor por cáncer.

Dada la situación legal de la marihuana, las diferencias en las concentraciones de cannabinoides a través de las variedades de cannabis, la incapacidad para estipular, saber o titular la dosis tomada por el paciente, la falta de información sobre posibles interacciones fármaco-fármaco y, al menos, preocupaciones teóricas acerca de la infección y el riesgo de cáncer en los fumadores de cannabis, es razonable evitar recomendar su uso, donde es legal.

Sin embargo, en los pacientes que experimentan síntomas refractarios a las terapias convencionales o informan que utilizan y se han beneficiado del cannabis, también es razonable aceptar la decisión de un paciente para tratarse con cannabis medicinal y continuar su uso si le es útil.

I.- Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)

Canabinoides y marihuana médica (medical marijuana). La modesta actividad antiemética de los canabinoides y cannabis combinado con el relativo perfil de efectos adversos desfavorables de esta clase de agentes, especialmente en pacientes ancianos, y la falta de estudios que comparen canabinoides con nuevos antieméticos, tales como antagonistas 5-HT₃, ha limitado su utilidad clínica.

Sin embargo, el dronabinol está aprobado en EEUU para NVIQ en pacientes que han fallado al tratamiento antiemético convencional, y guías como NCCN y ASCO⁵ afirman que canabinoides como el dronabinol pueden ser considerados para náuseas y vómitos refractarios, y como antiemético de rescate.

Por problemas médicos y legales, el uso de la marihuana médica no es recomendado para manejo de NVIQ y no es incluida en las guías más recientes de NVIQ de la NCCN, ASCO, o MASCC/ESMO.

Un estudio piloto, prospectivo, no controlado de 1988 encontró que el cannabis inhalado⁶ fue efectivo en 78% de 56 pacientes que tenían control inadecuado de náuseas y vómitos con los antieméticos convencionales disponibles en ese tiempo. No ha habido otro reporte clínico de la eficacia de la marihuana inhalada versus otras medidas en pacientes que son refractarios a los antieméticos modernos.

Los dos canabinoides orales aprobados en EU (dronabinol y nabilona) están aprobados solamente para NVIQ y como estimulantes del apetito en enfermedades debilitantes (wasting illnesses), respectivamente.

La eficacia de los canabinoides para NVIQ fue evaluada en una revisión sistemática de 28 estudios (total 1772 participantes, 9 con dronabinol, 14 con nabilona, 1 con nabiximols, 4 con levonantradol); 2 estudios evaluaron una combinación de dronabinol más ondansetron o proclorperazina⁷, 8 estudios fueron placebo-control, y tres de estos también incluyeron un comparador active; 20 estudios adicionales incluyeron solo un comparador active. Los comparadores activos más frecuentes fueron proclorperazina,



Ministerio de Salud

Instituto Nacional del Cáncer

clorpromazina y domperidona. El riesgo de error fue mayor en 23 y poco claro en el resto. Cuando se analizan juntos, todos los estudios sugieren un mayor beneficio de cannabinoides comparados con el comparador activo y placebo, pero el beneficio no fue estadísticamente significativo en todos los estudios. Notablemente, hubo un aumento significativo de riesgo de efectos adversos a corto plazo con cannabinoides, incluidos eventos adversos severos (OR 1.41, 95% IC 1.04-1.92).

II.- Síndrome Anorexia Caquexia por cáncer (SACC)

No se recomienda el uso de cannabinoides sintéticos solos o combinados con megestrol en anorexia/caquexia por cáncer. También se sugiere no usar marihuana inhalada para SACC dado la falta de evidencia que apoya su beneficio.

Reportes anecdóticos y estudios pequeños sugieren que la marihuana estimula el apetito⁸. Desafortunadamente, los cannabinoides sintéticos no han demostrado tener actividad contra el SACC en pacientes con cáncer avanzado.

En un estudio cooperativo, 469 pacientes con anorexia y/o pérdida de peso fueron randomizados a acetato de megestrol dronabinol, o ambos agentes. Significativamente más pacientes tuvieron mejoría del apetito con acetato de megestrol (73 vs 47%, comparado con dronabinol) y no hubo ganancia de peso fluida de $\geq 10\%$ del basal (13 vs 5%). La terapia combinada con megestrol y dronabinol no tuvo mejor beneficio que megestrol solo⁹.

Similares resultados mostró un estudio europeo, en el cuál 243 pacientes adultos con cáncer avanzado y SACC fueron randomizados a dronabinol o a placebo. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a apetito, calidad de vida, o toxicidad relacionada a terapia con cannabinoides¹⁰, a pesar de su actividad en enfermedad avanzada por HIV.

No hay datos de la eficacia de la marihuana inhalada para pacientes con SACC.

III.- Síndrome Anorexia caquexia y Cuidados Paliativos (Up to date escrito por Bruera)

Se sugiere el megestrol más que el dronabinol, por mayor eficacia y perfil de eventos adversos más favorable, en la mayoría de los pacientes con enfermedades debilitantes como el HIV.

Los beneficios del dronabinol han sido sugeridos en pacientes con wasting síndrome asociado a HIV/SIDA por: Un estudio controlado con placebo en donde fumar marihuana o dronabinol alteraba la carga viral de los pacientes infectados con HIV tratados con un inhibidor de proteasa, en el que en el grupo tratamiento ganaba peso significativamente en el día 21 comparado con el grupo placebo (mediana 3 y 3.2 kg, respectivamente, vs 1.1 kg)¹¹.

Dronabinol fue luego aprobado en los EU para anorexia relacionada a HIV/SIDA, en gran medida basándose en un estudio solo controlado por placebo el que



Ministerio de Salud

Instituto Nacional del Cáncer

mostraba que el dronabinol aumentaba significativamente el apetito, pero no había cambio en el peso, aun con uso prolongado¹²⁻¹³.

La dosis aprobada es de 2.5 mg 2 veces por día, la cuál puede ser aumentada a 5 mg 2 veces/día.

Sin embargo, otros dos estudios sugieren superioridad del megestrol:

1. Un estudio pequeño randomizado de 39 pacientes con wasting síndrome por HIV, megestrol fue asociado con significativamente mayor ganancia de peso que dronabinol. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome¹⁴.
2. Resultados similares se encontraron en un trial que comparaba dronabinol vs megestrol en pacientes con SAC por cáncer, donde el megestrol fue superior sin diferencias con la combinación de tratamientos⁹.

Según estos hallazgos, y teniendo en cuenta que el dronabinol puede causar efectos adversos indeseables tales como confusión, labilidad emocional, o alucinaciones², el dronabinol no es un tratamiento de primera línea para pacientes con anorexia/caquexia en el contexto de HIV/SIDA.

IV.- Conclusión

Como conclusión de los estudios citados anteriormente, podemos decir que, a la fecha, el beneficio del cannabis para uso medicinal en pacientes con cáncer es de leve a moderado (en el mejor de los casos). En general, se requieren futuras investigaciones con mejor metodología y mayor número de pacientes para definir el alcance del recurso terapéutico del THC en cuidados paliativos oncológicos.

No obstante, en epilepsia refractaria, espasticidad por Esclerosis Múltiple y otras dolencias la potencia terapéutica es mayor, aunque también se necesitan estudios de mejor calidad metodológica que los demuestren.

Es decir que, a la fecha, no se evidencia de manera categórica el beneficio terapéutico del cannabis para uso medicinal en cuidados paliativos oncológicos, sin perjuicio de reiterar que, justamente, por su prohibición actual, hay escasez de estudios que evidencien resultados positivos o negativos de su utilización.

En ese contexto, la legalización del uso medicinal de la marihuana es necesaria para facilitar la investigación futura y determinar el verdadero alcance terapéutico de las sustancias que se encuentran en la planta de marihuana que tiene 113 cannabinoides, siendo el THC uno de ellos.

Considerando que el sistema endocannabinoide de los mamíferos está involucrado en la regulación de múltiples procesos fisiológicos como la regulación del apetito, la temperatura, el dolor, el SNA, la respuesta al estrés entre otras y que un "fármaco" por definición es una molécula bioactiva que mediante la unión a receptores,



Ministerio de Salud
Instituto Nacional del Cáncer

genera una acción demostrable, es evidente el potencial uso farmacológico de los derivados cannabinoides de la marihuana.

Es por ello que consideramos positivo el cambio en la legislación a fin de levantar las restricciones para su acceso, con los recaudos necesarios que a tal efecto se consideren oportunos. Ello iría, además, en sintonía con la legislación mundial y el potencial uso médico en otras especialidades como la neurología.

Sin otro particular, la saludo a usted atentamente.

A la Sra. Presidenta de la
**COMISIÓN DE ACCIÓN SOCIAL Y SALUD PÚBLICA DE LA HONORABLE CÁMARA DE
DIPUTADOS DE LA NACIÓN**
Diputada Nacional CAROLINA GAILLARD
S / D.-



Ministerio de Salud

Instituto Nacional del Cáncer

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1729.
2. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. *JAMA*. 2015 Jun;313(24):2456-73.
3. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. Hill KP. *JAMA*. 2015 Jun;313 (24):2474-83.
4. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DI, Prasad H, Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS. *J Pain*. 2015; 16 (12):1221.
5. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH, American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189.
6. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. Vinciguerra V, Moore T, Brennan E. *N Y State J Med*. 1988 Oct; 88(10):525-7.
7. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. *JAMA*. 2015 Jun; 313(24):2456-73.
8. Effects of marijuana on the solution of anagrams, memory and appetite. Abel EL. *Nature*. 1971 May; 231(5300):260-1.
9. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B. *J Clin Oncol*. 2002; 20(2):567.
10. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. *J Clin Oncol*. 2006; 24(21):3394.
11. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF,



Ministerio de Salud

Instituto Nacional del Cáncer

Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M. *Ann Intern Med.* 2003;139(4):258.

12. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10(2):89.
13. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Plasse TF, Mosdell KW, Shepard KV. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 14(1):7.
14. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997 Mar; 13(4):305-15.