

# USO DE CANNABINOIDES EN ANOREXIA RELACIONADA AL CANCER

Q.F. Karla Giovanna Ríos León  
Subdirección de Medicina Complementaria  
Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

## I. INTRODUCCIÓN

La anorexia asociada con el cáncer es uno de los problemas clínicos con mayor prevalencia en pacientes con cáncer durante y después de la terapia. La pérdida de apetito no es un síntoma aislado, sino que se acompaña de otros síntomas como dolor, fatiga y debilidad; esta anorexia asociada con el cáncer influye fuertemente en la satisfacción del paciente con su salud y función física(1,2)

Los tratamientos contra el cáncer, como la quimioterapia y la radioterapia pueden disminuir el deseo de comer del paciente al causar sequedad en la boca, cambios en el gusto o el olfato, por este motivo se debe abordar el panorama completo al tratar la anorexia por cáncer(3). Dentro del tratamiento farmacológico para abordar este conjunto de síntomas, se encuentran los agentes progestacionales como el acetato de megestrol, los corticosteroides, el ácido eicosapentanoico y la talidomida; por otro lado, nuevos agentes terapéuticos como los andrógenos, la miostatina y la grelina, también han demostrado que mejoran los síntomas de la anorexia y la fatiga, contribuyendo en el aumento de apetito y peso en este tipo de pacientes; asimismo se menciona a los cannabinoides como el dronabinol y la nabilona(4). El dronabinol ha mostrado eficacia en el tratamiento de la anorexia en pacientes con SIDA(5); sin embargo en cáncer la evidencia aún es limitada (6–8).

## II. METODOLOGÍA

### 2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane y en Pubmed, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas a encontrarla en el título o resumen. La pregunta PICO Cochrane fue: “En adultos con anorexia asociada al cáncer, ¿cuáles son los efectos del cannabis y los cannabinoides. La población fue definida como las personas adultas con anorexia asociada al cáncer, la intervención: “cannabinoides”, el comparador es el placebo, el desenlace “efectos”.

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas” (<https://www.cochranelibrary.com>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>), adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google Scholar y en Journal of Clinical Oncology de ASCO

(American Society of Clinical Oncology). Se estableció la búsqueda desde enero del 2018 hasta abril del 2023.

Se encontró una guía clínica de ASCO, una revisión sistemática y 3 ensayos clínicos.

## 2.2 Términos de búsqueda

La búsqueda incluyó términos : “*cannabinoids*”, “*anorexia*”, “*appetite*” utilizando truncadores y operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

## 2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación

Se incluyeron los estudios en el siguiente orden: guías clínicas, revisiones sistemáticas (RS) con y sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos, que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés y español.

# III. RESULTADOS

## 3.1 Guía clínica:

a) *Management of Cancer Cachexia: ASCO guideline* (4)

De acuerdo a la guía clínica, se analizaron dos revisiones sistemáticas: *Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials* (9) y *Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss*(10); sin embargo se encontró limitada evidencia respecto a la disminución de la pérdida de peso y apetito asociada al cáncer.

***Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials(9).***

Esta revisión identificó 19 artículos (que representan 20 ECA) que se centraron en el tratamiento farmacológico de la caquexia por cáncer. Un estudio comparó el cannabis sativa y sus derivados, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), con un placebo en pacientes con cáncer avanzado y > 5 % de pérdida de peso durante los 6 meses anteriores.

Se aleatorizaron 243 participantes, en una proporción de 2:2:1 para recibir extracto de cannabis (2,5 mg de THC y 1 mg de CBD ), THC (2,5 mg) o placebo durante 6 semanas. Se evaluaron los desenlaces, la mejora del apetito mediante la escala analógica visual (0 mm = peor, 100 mm = mejor), el cambio de peso corporal y la calidad de vida mediante el cuestionario C30 de CdV de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). No se identificaron diferencias

significativas entre los grupos en cuanto al apetito, el cambio de peso o las puntuaciones de calidad de vida al final de las 6 semanas.

### ***Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss (10)***

Se identificaron 55 estudios que incluyeron a 469 pacientes con diagnóstico clínico de malignidad no hematológica y anorexia o síntomas indicativos de anorexia, como falta de apetito, pérdida de peso, mal estado funcional, y disminución de la calidad de vida (CdV). Se incluyó un estudio que involucró dronabinol oral en un ensayo clínico aleatorizado de tres brazos de dronabinol, acetato de medroxiprogesterona y una combinación de los dos. El objetivo era determinar si el dronabinol solo o con acetato de medroxiprogesterona, producía mejor en cuanto a la pérdida de apetito. Se midieron los siguientes desenlaces: apetito, peso, calidad de vida, dolor y vómitos, efectos adversos, supervivencia, bienestar. El instrumento de terapia de anorexia/caquexia (FAACT) midió el apetito y la calidad de vida. No se encontraron diferencias significativas entre el acetato de medroxiprogesterona, el dronabinol y la combinación; sin embargo el acetato de medroxiprogesterona produjo mejor calidad de vida que el dronabinol.

### **3.2 Revisiones sistemáticas**

*a)Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines(11)*

La revisión sistemática revisada presenta ensayos clínicos con tamaños de muestra pequeños y falta de ajuste para las variables confusoras. Los cannabinoides no parecen mejorar el apetito, la ingesta oral, el peso, la función quimiosensorial o la calidad de vida relacionada con el apetito. Se necesita una mayor exploración del impacto del uso de cannabinoides mediante ensayos clínicos grandes y bien diseñados.

### **3.3 Ensayos clínicos**

*a)Effects of oral, smoked, and vaporized cannabis on endocrine pathways related to appetite and metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, human laboratory study-2020 (12)*

Desenlaces:

## Concentración de THC en sangre

Las concentraciones de THC en sangre (AUC y Cmax) fueron significativamente más altas con el cannabis fumado, en comparación con las condiciones tanto oral como vaporizada. El cannabis vaporizado resultó en concentraciones de THC en sangre más altas que el cannabis oral, pero la diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p \geq 0.05$ ). Para todos los participantes, Tmax (es decir, el tiempo de Cmax) fue +15 min (T2) en condiciones de humo y vaporización y +90 (T4) en condiciones orales.

## Marcadores endocrinos

Se mostró un efecto principal significativo del fármaco ( $p = 0.001$ ), así como un efecto significativo de la interacción del fármaco  $\times$  punto temporal ( $p = 0.01$ ), para la insulina, lo que indica que la administración de cannabis atenuó el aumento en la concentración de insulina en sangre observado bajo el condición de placebo. Se detectó un efecto principal significativo del fármaco ( $p = 0,001$ ), así como un efecto de interacción del fármaco  $\times$  punto de tiempo a nivel de tendencia ( $p = 0,08$ ), para la hormona GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I). El análisis post-hoc mostró que las concentraciones de GLP-1 en sangre en condiciones de cannabis (oral, fumado o vaporizado) fueron más bajas en comparación con la condición de placebo. Se observó una disminución significativa retrasada (T4) en la concentración de GLP-1 en sangre bajo cannabis oral, pero no en otras condiciones. Se encontró un efecto principal del fármaco significativo ( $p = 0.01$ ) para la grelina total, lo que demuestra que las concentraciones de grelina total en sangre durante la sesión de cannabis oral fueron más altas que las sesiones de cannabis fumado y vaporizado

En suma, las concentraciones de grelina total durante la sesión de cannabis oral fueron más altas que las sesiones de cannabis fumado y vaporizado. La administración de cannabis en este estudio moduló las concentraciones en sangre de algunas hormonas del apetito y metabólicas, principalmente insulina, en consumidores de cannabis.

*b) 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 (13)*

Estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de nabilona vs. placebo durante 8 semanas de tratamiento, en 65 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas avanzado (CPCNP), en estadio III y IV de la consulta externa de la Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología. (INCAN) en la Ciudad de México, desde diciembre de 2013 hasta diciembre de 2015.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico de CPNCP confirmado histológicamente, independientemente del esquema terapéutico actual, con un buen estado funcional y diagnóstico de anorexia según la escala de anorexia/caquexia ( AC/S).

Se aleatorizó a 47 participantes de los 65, ya que no cumplían los criterios de inclusión, el grupo experimental recibió cápsulas para administración oral de 0,5 mg diarios de nabilona y el grupo control recibió placebo durante 2 semanas, de manera inicial, posteriormente se ascendió la dosis a 1 mg tanto de nabilona como de placebo, hasta culminar las 8 semanas. La evaluación fue realizada en 3 momentos: en el momento de la inclusión y 4 y 8 semanas después de la aleatorización.

Desenlaces:

Calidad de vida relacionada con la salud

Fue evaluada mediante la versión mexicana-española validada de los Cuestionarios de Calidad de Vida específicos para el cáncer y para el CP de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC-QLQ-C30 y QLQ- LC13, respectivamente). La evaluación de la CVRS mostró que el grupo experimental tiene una mejora en la escala funcional ( $p = 0,030$ ), escala emocional ( $p = 0,018$ ), escala social ( $p = 0,036$ ), dolor ( $p = 0,016$ ) e insomnio ( $p = 0,020$ ) a las 8 semanas, mientras que el grupo control no registró una mejoría significativa.

Apetito

El grupo de control mostró una reducción significativa en la pérdida de apetito, mientras que el grupo experimental también muestra una diferencia poco significativa ( $p = 0,060$ ). Es probable que debido al pequeño tamaño de la muestra incluida, las diferencias entre grupos en términos de energía, proteínas, grasas y hierro no alcanzaron significación estadística. Aunque se observa que la energía y las grasas se redujeron significativamente en el grupo de control, en comparación con el grupo experimental, que mostró una mejoría.

Toxicidad

La toxicidad de la quimioterapia se evaluó utilizando los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos (CTCAE). Se reportaron náuseas y vómitos, el grupo control también mostró una mejora significativa al comparar la evaluación basal y a las

8 semanas ( $p = 0,043$ ), pero es importante resaltar que el grupo experimental no registró ningún evento de grado 3 o superior náuseas después de haber administrado el tratamiento (evaluación de 4 y 8 semanas).

En resumen, el tamaño de muestra fue pequeño, por este motivo no se puede afirmar que la nabilona mostró eficacia en cuanto a la mejora de apetito en pacientes con CPNCP, se necesitan ensayos más grandes para sacar conclusiones sólidas con respecto a su eficacia en pacientes con cáncer de pulmón

*c) 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-2016 (14)*

Este ensayo clínico, de tres brazos, reclutó pacientes adultos en 30 centros de investigación en Alemania, Suiza y los Países Bajos, bajo los siguientes criterios de inclusión: cáncer incurable avanzado, candidatos para la estimulación del apetito y que habían tenido, en los últimos 6 meses, una pérdida de peso involuntaria de  $\geq 5\%$ , poder alimentarse por sí mismos, no haber recibido nutrición enteral o parenteral; no haber tomado agentes anabólicos, gestágenos, cannabinoides o corticosteroides (excepto  $< 20$  mg de prednisolona durante  $< 5$  días consecutivos) en el último mes.

Después de 7 a 14 días de la evaluación inicial, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con las cápsulas de placebo (PL) preparadas anteriormente, cápsulas de extracto de cannabis (EC) o cápsulas de tetrahydrocannabinol (THC) durante 6 semanas. Los pacientes recibieron un suministro de cápsulas para 2 semanas para tomar por vía oral dos veces al día (1 hora antes del almuerzo y antes de la cena o antes de acostarse). Respecto a la preparación de los productos de investigación (PI), estos fueron procesados en Suiza con un extracto fluido (Verein-für-Krebsforschung, Arlesheim, Suiza), se prepararon cápsulas de gelatina que contenían EC (2,5 mg de THC y 1 mg de CBD) o solo THC (2,5 mg). Las cápsulas de PL que contenían medio de estandarización (Hüls-AG, Marl, Alemania).

Desenlaces:

Apetito y calidad de vida. Los pacientes que tomaron CE y PL, después de 6 semanas, mostraron una mejora media similar en el apetito (media, 5,4 mm; SD, 24,7 mm; y media, 5,8 mm; SD, 23,8 mm, respectivamente), mientras que los pacientes que tomaban THC

solo mostraron una mejora de 0,6 mm (SD, 18,5 mm; Fig. 2). Ningún brazo mejoró significativamente en comparación con PL (estadísticas de prueba combinadas: P .46 para comparación con CE; P .95 para comparación con THC)..

La calidad de vida general promedio después de 6 semanas casi no mostró cambios con respecto al inicio y no fue diferente para PL en comparación con CE (P 0,80) o THC (P 0,43) de las estadísticas de prueba combinadas (cambio de puntaje promedio SD: CE, 1.1 19.2; THC, 5.1 21.2 y PL, 3.0 19.5; Fig. 3). La prueba de no inferioridad de CE en comparación con THC (población PP) no mostró diferencias significativas (P 0,90, combinado)

Eventos adversos (EA). Los EA que ocurrieron más de 10 veces fueron náuseas (CE, n 23; THC, n 21; y PL, n 11), fatiga (CE, n 16; THC, n 14; y PL, n 4), dolor (CE, n 11; THC, n 17; y PL, n 5), anemia (CE, n 9; THC, n 14; y PL, n 6), mareos (CE, n 9; THC, n 11; y PL, n 7), disnea (CE, n 9; THC, n 7; y PL, n 2), diarrea (CE, n 6; THC, n 7; y PL, n 2) y estreñimiento (CE, n 6; THC, n 7 y PL, n 2). La Tabla 2 enumera las tasas de riesgo de EA. De todos los EA, 241 fueron leves (CE, n 104; THC, n 101; y PL, n 36), 227 fueron moderados (CE, n 113; THC n71; y PL, n43), y 57 fueron graves (CE, n21; THC, n24; y PL, n 12); un EA fue indeterminado.

En total surgieron 82 EA graves (CE, n32; THC, n33; y PL, n 17); los diagnósticos registrados al menos cinco veces fueron disnea (CE, n 5; THC, n 8; y PL, n 3), progresión tumoral (CE, n 5; THC, n8; y PL, n2), vómitos (CE, n8; THC, n8; y PL, n 1), empeoramiento del bienestar general (CE, n 2; THC, n 9; y PL, n 1), muerte (CE, n 4; THC, n 6; y PL, n 1), dolor (CE, n 2; THC, n 4; y PL, n 4), fiebre (CE, n 3; THC, n 2; y PL, n 2), diarrea (CE, n 3; THC, n 2; y PL, n 0), y desecación (CE, n 1; THC, n 3; y PL, n 1). Trece EA graves fueron potencialmente mortales (CE, n 6; THC, n 6; y PL, n 1), 68 requirieron hospitalización (CE, n 25; THC, n 27; y PL, n 16), y uno inesperado fue reportado por un médico (CE, n1; THC, n0; y PL, n 0).

En general, los pacientes toleraron bien la CE, pero se asoció con una tasa de riesgo más alta para los EA que para el PL y THC (2,5 mg). No se encontraron diferencias en el apetito o la calidad de vida de los pacientes entre CE, THC y PL o entre CE y THC en las dosis investigadas.

#### **IV. CONCLUSIÓN**

El perfil de eficacia y seguridad de cannabinoides para mejorar el apetito en pacientes con cáncer es limitado, se deben realizar más ensayos clínicos para determinar un perfil de eficacia y seguridad contundentes.

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A hunger for hunger: A review of palliative therapies for cancer-associated anorexia - PMC [Internet]. [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252156/>
2. Anorexia and the Cancer Patient - ScienceDirect [Internet]. [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561619300853?via%3Dihub>
3. Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):236.
4. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(21):2438-53.
5. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:89-97.
6. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20:567-573.
7. Strasser, F, Luftner, D, Possinger, K, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2008;24:3394.
8. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, et al. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:695-700.



9. Advani SM, Advani PG, VonVille HM, et al: Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials. *BMC Cancer* 18:1174, 2018.
10. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al: Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *Journal Clinical Oncology*. 23:8500-8511, 2005.
11. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines? [Internet]. *Epistemonikos*. [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/30207bda83aaff8cb8f6fc92378849ac1e868d69>
12. Farokhnia M, McDiarmid GR, Newmeyer MN, Munjal V, Abulseoud OA, Huestis MA, et al. Effects of oral, smoked, and vaporized cannabis on endocrine pathways related to appetite and metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, human laboratory study. *Transl Psychiatry*. 2020;10:71.
13. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial | SpringerLink [Internet]. [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-018-4154-9>
14. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394-400.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda Cochrane Library

BASE DE DATOS	Cochrane Library		RESULTADO
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	
	#2	(cannab*):ti,ab,kw	
	#3	#1 and #2	
	#4	MeSH descriptor: [Anorexia] explode all trees	
	#5	#3 AND#4	
		with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Apr 2023, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials	6
			0

Anexo 2. Estrategia de búsqueda en PubMed

BASE DE DATOS	PUBMED		RESULTADO
Estrategia	#1	"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*" [Title/Abstract]	3947
	#2	"anorexia "[MeSH Terms] OR "anorexia" [Title/Abstract]	1332
	#3	((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab])	2795721
	#4	#1AND#2AND#3 (((("anorexia "[MeSH Terms] OR "anorexia" [Title/Abstract]) AND "last 5 years"[PDat])) AND ("cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*" [Title/Abstract])) AND (((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt]	3

Anexo 3. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos

(title:(anorexia) OR abstract:(anorexia)) AND (title:(cannabinoids) OR abstract:(cannabinoids)) AND (title:(cancer) OR abstract:(cancer))	3
--	---

Filter: five years, systematic review