

USO DE CANNABINOIDES EN NAUSEAS INDUCIDAS POR QUIMIOTERAPIA

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

I. INTRODUCCIÓN

Las náuseas son la experiencia subjetiva de una sensación desagradable en forma de onda que se siente en la parte posterior de la garganta o el epigastrio, y que a veces culmina en vómito (emesis) y son efectos adversos de la quimioterapia.(1)

Cesamet, Marinol® y Syndros, son tres fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de náuseas en pacientes que reciben quimioterapia. Por este motivo, este reporte, busca recopilar la evidencia científica de documentos técnicos y revisiones sistemáticas actualizadas, para el uso de cannabinoides en náuseas provocadas por la quimioterapia en población con cáncer.

II. METODOLOGÍA

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas a encontrarla en el título o resumen. Las preguntas PICO Cochrane fueron: “En pacientes que reciben quimioterapia por cáncer ¿cuáles son los efectos del cannabis y los cannabinoides en las náuseas?”, la intervención: “cannabis y cannabinoides”, el comparador es el placebo u otra medicación contra las náuseas, el desenlace “efectos sobre las náuseas”, los diseños fueron las revisiones sistemáticas.

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane”, adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google scholar.

2.2 Términos de búsqueda

La búsqueda incluyó términos : “*cannabinoids*”, “*nauseas*”, “*chemoterapy*”, utilizando operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación

Se incluyeron las revisiones sistemáticas (RS) con y sin meta análisis (MA), además de documentos técnicos realizados durante los tres últimos años, ya que se desea actualizar la evidencia existente acerca de las acciones del CBD en el tratamiento de las náuseas, pues existen tres fármacos derivados de los cannabinoides, Cesamet ,

Marinol® y Syndros, aprobados por la FDA para el tratamiento de las náuseas producidas por quimioterapia. Las revisiones sistemáticas deben responder la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés, español y portugués. La estrategia de búsqueda arrojó una revisión Cochrane del año 2015 y un documento técnico brasileño del año 2020.

III. RESULTADOS

3.1 Cannabinoides para las náuseas y el vómito en adultos con cáncer que reciben quimioterapia (2)

Es una revisión Cochrane, realizada el año 2015. Comprende una búsqueda hasta enero del año 2015, en las siguientes bases de datos electrónicas: Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO y LILACS).

Se incluyeron 23 ensayos aleatorizados (ECA), la mayoría de ellos cruzados (cross-over); ningún ensayo incluyó una comparación con el antagonista receptor de 5HT₃, ondansetrón, pues estos se realizaron entre 1975 y 1991. La mayoría de los estudios tenían un riesgo de sesgo por la falta de ocultación de la asignación o por desgaste.

Los participantes fueron adultos de 18 años o más que presentaron cualquier tipo de cáncer y recibían tratamiento quimioterapéutico. Se estudiaron dos grupos: el grupo experimental: intervenciones farmacológicas autorizadas basadas en cannabinoides derivados del cannabis: nabilona y dronabinol utilizados como monoterapia o como complemento de los antagonistas dopaminérgicos convencionales y el grupo control: placebo o antagonistas dopaminérgicos convencionales. Se realizaron 3 intervenciones: cannabinoides comparados con placebo para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, cannabinoide más otro agente antiemético en comparación con otra monoterapia antiemética para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia y cannabinoides comparados con otro agente antiemético para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. En cuanto al perfil de seguridad, los estudios mencionan a Los desenlaces estudiados fueron:

- Desenlace primario: eficacia antiemética
- Desenlace secundario: preferencia del participante
- Desenlace secundario: tolerabilidad y eventos adversos

3.1.1 Calidad de la evidencia para desenlaces:

a. Cannabinoides comparados con placebo para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia

✓ Evidencia moderada

Ausencia de náuseas y vómitos.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de las náuseas y vómitos comparado con el placebo (RR 2,9 ; IC del 95%: 1,8 a 4,07).

✓ Evidencia baja

Ausencia de náuseas.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de las náuseas comparado con el placebo (RR 2,0 ; IC del 95%: 0,2 a 21).

Ausencia de vómitos.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de vómitos comparado con el placebo (RR 5,7 ; IC del 95%: 2,6 a 12,6).

Preferencia de los participantes.- Preferencia de cannabinoides sobre el placebo (RR 4,8; IC del 95%: 1,7 a 13).

✓ Evidencia muy baja

Retiro por cualquier motivo.- Estudios no proporcionan información de retiro de participantes por algún motivo (RR 0,31 ; IC del 95%: 0,01 a 7)

Retiro por eventos adversos.- Estudios no proporcionan información de retiros por eventos adversos asociados a cannabinoides (RR 6,9 ; IC del 95%: 1,96 a 24)

b. Cannabinoides en comparación con otro agente antiemético para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia

✓ Evidencia moderada

Ausencia de vómitos.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de vómitos comparado con otro agente antiemético (RR 1,1 ; IC del 95%: 0,86 a 1,4).

✓ Evidencia baja

Ausencia de náuseas.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de las náuseas comparado con otro agente antiemético (RR 1,46 ; IC del 95%: 0,67 a 3,15).

Ausencia de náuseas y vómitos.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de vómitos comparado con otro agente antiemético (RR 2,0 ; IC del 95%: 0,74 a 5,4).

Preferencia de los participantes.- Preferencia de cannabinoides sobre otro agente antiemético (RR 2,8; IC del 95%: 1,9 a 4,0).

Retiro por cualquier motivo.- Estudios no proporcionan información de retiro de participantes por algún motivo (RR 3,5 ; IC del 95%: 1,4 a 9,0)

Retiro por eventos adversos.- Estudios no proporcionan información de retiros por eventos adversos asociados a cannabinoides (RR 3,2 ; IC del 95%: 1,3 a 8)

Evidencia muy baja

- ✓ Retiro por falta de eficacia.- Estudios no proporcionan información de retiros por falta de eficacia (RR 0,97 ; IC del 95%: 0,04 a 21)

c. Cannabinoide más otro agente antiemético en comparación con otra monoterapia antiemética para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia

- ✓ Evidencia baja

Ausencia de vómitos.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de vómitos comparado otra monoterapia antiemética para las náuseas (RR 1,5 ; IC del 95%: 0,69 a 3,1).

Ausencia de náuseas y vómitos.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de náuseas vómitos comparado con otra monoterapia antiemética para las náuseas (RR 1,6 ; IC del 95%: 0,68 a 3,6).

Retiro por cualquier motivo.- Estudios no proporcionan información de retiro de participantes por algún motivo (RR 1,3 ; IC del 95%: 0,41 a 4,2)

Retiro por falta de eficacia.- Estudios no proporcionan información de retiros por falta de eficacia (RR 1,2; IC del 95%: 0,01 a 2,0)

- ✓ Evidencia muy baja

Ausencia de náuseas.- Uso de cannabinoides impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de las náuseas comparado con otra monoterapia antiemética para las náuseas (RR 10,0 ; IC del 95%: 0,61 a 183).

Retiro por eventos adversos.- Estudios no proporcionan información de retiros por eventos adversos asociados a cannabinoides (RR 7,0 ; IC del 95%: 0,88 a 55).

Realizando una búsqueda manual se encontró un informe técnico de mayo del 2020, elaborado por la agencia brasileña Oswaldo Fiocruz, que identificó 12 revisiones sistemáticas sobre el uso del Cannabis medicinal como antiemético, se compararon Dronabinol y Nabilona con placebo o Proclorperazina. La

evidencia indicó efecto de los cannabinoides en comparación con el placebo o los comparadores activos.

Las revisiones sistemáticas analizadas fueron:

1. *Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy*(3)
2. *Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential*(4).
3. *Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatin antagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients. A systematic review*(5).
4. *Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and metaanalysis* (6).
5. *Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle* (7)
6. *Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. Cochrane Database Systematic Review* (8)
7. *The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids* (9)
8. *Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Systematic Review* (10)
9. *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review*(11)
10. *Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review* (12)
11. *Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis*(13)
12. *Medical cannabinoids in children and adolescents: A systematic review*(14)

IV. ANÁLISIS

En la primera Revisión Sistemática, se obtiene que el análisis de la evidencia de los desenlaces, determinado por GRADE; se obtiene que existe una evidencia moderada a favor de los cannabinoides comparado con placebo y para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia y evidencia moderada a favor de cannabinoides frente otro agente antiemético para contrarrestar los vómitos inducidos por la quimioterapia. En cuanto a los efectos adversos, producidos por los cannabinoides, estos serían menor en comparación con los fármacos sintéticos; sin embargo se sugiere que se realicen más estudios que enfrenten los fármacos derivados de los cannabinoides y los nuevos fármacos incluidos en los esquemas terapéuticos contra náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

El segundo informe revisado, ha demostrado la eficacia de los cannabinoides (nabinol y dronabilona) frente a los nuevos fármacos incluidos en los esquemas terapéuticos contra náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, pero el número de eventos adversos fue mayor en el grupo “cannabis”, Los eventos adversos reportados, fueron: mareos, confusión, somnolencia y sequedad de boca.

V. CONCLUSIÓN

Los cannabinoides han demostrado eficacia para tratar las náuseas inducidas por la quimioterapia; sin embargo, el perfil de seguridad impresiona leves riesgos.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Náuseas y vómitos causados por el tratamiento del cáncer [Internet]. [citado 13 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos/problemas-alimentarios/nauseas-y-vomito/quimio-nauseas-vomitos.html>
2. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 10 de abril de 2023];(11). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009464.pub2/full/es>
3. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, et al. [Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy]. *Epidemiol Prev*. 2017;41(5-6):279-93.
4. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 21 de abril de 2006;105(1-2):1-25.
5. Benze G, Geyer A, Alt-Epping B, Nauck F. Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatinantagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients. A systematic review. *Schmerz*. 2012;26:481–99.
6. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and metaanalysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(5):431–43.

7. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:220–34.
8. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig J V, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2 de fevereiro de 2016;2.
9. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29–30):495–501.
10. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009464.
11. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):16–21.
12. Van den Elsen GAHH, Ahmed AIAAIA, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14(1):56–64.
13. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313:2456–73.
14. Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: A systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171818.

VII. ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

BASE DE DATOS	Cochrane Library		RESULTADO
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	1
	#2	MeSH descriptor: [nauseas] explode all trees	
	#3	MeSH descriptor: [chemoterapy] explode all trees	
	#4	#1 AND#2 AND #3 in Cochrane Reviews.	