

Pacientes que usan Cannabis sativa sp. con fines medicinales en Cuidados Paliativos, Hospital Gustavo Fricke: Resultados de una encuesta local

PATIENTS THAT USE MEDICAL CANNABIS SATIVA FOR PALLIATIVE CARE IN THE HOSPITAL GUSTAVO FRICKE: RESULTS FROM A LOCAL SURVEY

RESUMEN

El uso de Cannabis sativa sp. de forma medicinal en pacientes con cáncer se ha utilizado como estrategia terapéutica para el alivio sintomático multimodal y mejoría en la calidad de vida. Dentro de los reportes descritos, la planta y sus derivados son utilizados por sus efectos analgésicos, antieméticos, orexígenos y ansiolíticos. Estos efectos son atribuibles a la manipulación exógena del sistema endocannabinoide mediante los compuestos biológicamente activos de la planta. Realizamos un estudio descriptivo a nivel local a través de una encuesta a los pacientes ingresados al programa de Cuidados Paliativos del Hospital Gustavo Fricke, para documentar el uso de cannabis de forma medicinal en pacientes oncológicos. De un total de 22 pacientes encuestados, 17 la utilizaban para manejo del dolor y 11 de ellos contestaron que el alivio era “mucho”. Los pacientes refieren además utilizarla para el manejo de la ansiedad, sueño y apetito. La vía de administración más utilizada era la digestiva (n=18). Siete pacientes reportaron efectos adversos, y fue la vía inhalatoria la que presentó mayor cantidad de ellos (4/7). El más frecuente fue la psicoactividad (n=2). De los pacientes encuestados, ninguno utilizaba cannabis bajo indicación médica ni conocía los compuestos presentes en el preparado vegetal utilizado. Es llamativa la falta de indicación o asesoría médica con respecto a su uso y la utilización de preparados no-estandarizados cuya eficacia y seguridad no está demostrada.*

Palabras clave: cannabis, cáncer, cuidados paliativos, dolor.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

*En adelante “cannabis”.

Trabajo recibido el 21 de febrero de 2017. Aceptado el 20 de septiembre de 2017.

DIEGO EGUREN

Unidad Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos. Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso. Miembro de Sociedad Científica MEDOPAL. Miembro Society of Cannabis Clinicians. diegoeguren@vtr.net

JOSÉ CÁCERES

Unidad Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos Consultorio del Adulto, Hospital Eduardo Pereira

SILVANA MISSEONI

Jefe Unidad de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Gustavo Fricke. Miembro de Sociedad Científica MEDOPAL

ABSTRACT

Cannabis sativa sp. is frequently used in patients with cancer as a therapeutic strategy for multimodal symptomatic relief and to improve quality of life. Previous reports describe its analgesic, antiemetic, orexigenic, and anxiolytic effects. These effects are attributable to the exogenous manipulation of the endocannabinoid system with biologically active components present in the cannabis plant. We conducted a local descriptive study, in which patients from the Palliative Care Program from Gustavo Frické Hospital were surveyed to document the use of cannabis for medicinal purposes in oncological patients. From a total of 22 patients surveyed, 17 used it for pain relief and 11 reported that relief it provided was "a lot". Patients also referred using it to manage anxiety, sleep, and appetite. The most frequent form of administration was via oral ($n = 18$). Seven patients reported adverse effects, with inhalation being the administration route with most adverse events (4/7). The most frequent side effect was psychoactivity ($n = 2$). Of the patients surveyed, none of them used cannabis under medical prescription, and none knew the components present in the preparation. The lack of medical prescription and assessment in regards to cannabis use and the employment of non-standardized preparations, for which efficacy and safety has yet not been demonstrated, is alarming.

Keywords: cannabis, cancer, palliative care, pain.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, varios estudios han confirmado las propiedades terapéuticas de los fitocannabinoides en diversas patologías.¹⁻³ Algunos países han legalizado su uso medicinal, entre ellos destacan Holanda, Alemania, Italia, España, Reino Unido, Bélgica y otros países europeos, Israel y Estados Unidos, donde está legalizado su uso medicinal en 29 estados, siendo California uno de los pioneros, con más de 20 años de experiencia. Recientemente, también se ha legalizado su uso medicinal en algunos países latinoamericanos y del Caribe. En Chile se ha modificado el marco legal para permitir su uso medicinal de una forma regulada. El Decreto 84 modifica los reglamentos de estupefacientes y psicotrópicos (Decreto 404 y 405, respectivamente) y cambia de la lista I a la lista II los preparados elaborados a partir de *Cannabis sativa* sp., permitiendo su uso medicinal y otorgando al Instituto de Salud Pública de Chile la facultad para controlar y autorizar la fabricación de dichos productos farmacéuticos.⁴

Encuestas realizadas en California, Colorado, Reino Unido, Alemania y Australia demuestran que uno de sus principales usos medicinales actuales es para el alivio del do-

lor.⁵⁻⁸ Existen al menos tres metanálisis y una revisión sistemática de la literatura que muestran la eficacia del cannabis para el alivio del dolor.⁹⁻¹⁵ La activación de los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide, mediante los ligandos endógenos producidos en nuestro cuerpo y los fitocannabinoides presentes en la planta, genera analgesia a nivel central y periférico.¹³⁻¹⁴ Se han descrito más de 100 cannabinoides presentes en la planta, que podrían tener actividad biológica.¹⁵ Los fitocannabinoides más estudiados son el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC), que tiene propiedades psicoactivas, y el Cannabidiol (CBD), que carece de psicoactividad. La activación de receptores CB1 en neuronas a nivel encefálico y médula espinal inhibe la liberación de GABA, Glutamato y Glicina al espacio sináptico, disminuyendo la sensibilidad al dolor. A nivel de tejidos periféricos, la activación de receptores CB2 interactúa con el sistema inmunológico para aliviar el dolor inflamatorio (inhibición de mastocitos, disminución de actividad de linfocitos TH1 Helper). Otra de sus ventajas terapéuticas es la interacción sinérgica entre el sistema endocannabinoide-opioide, permitiendo reducir

la dosis de analgésicos opioides y sus efectos adversos.¹⁶⁻¹⁸

En las atenciones periódicas y visitas domiciliarias del Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, algunos pacientes han comentado que utilizan esta planta con fines medicinales por decisión personal, sin indicación médica. La finalidad de este trabajo fue recopilar información referente al uso de cannabis de forma medicinal a nivel local.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal a través de una encuesta, durante el período marzo – agosto 2016, a pacientes del Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Gustavo Fricke, con autorización del Comité de Ética del Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota.

A los pacientes que utilizaban cannabis con fines terapéuticos, en su forma vegetal o en preparados, se les ofreció participar con firma del consentimiento informado previo a la aplicación de la encuesta.

Ésta incluía características demográficas, antecedentes mórbidos, antecedentes de uso/abuso de tabaco/alcohol y otras drogas, dolor y sus características, motivos tras el uso de cannabis de forma medicinal, la cantidad, el tipo de cannabis, su origen y la forma de utilización, entre otros datos.

Se registró además el estado funcional del paciente mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Los pacientes con un puntaje 3 y 4 corresponden a aquellos con mayor pérdida de la autovalencia.

Los resultados fueron tabulados y analizados en Microsoft Excel 2016.

RESULTADOS

La muestra total quedó compuesta por 22 pacientes, de los cuales 9 fueron mujeres y 13 hombres. La edad promedio fue de 62,5 años (DS \pm 10.82). Las características sociodemográficas de los pacientes están representadas en la Tabla 1, la distribución del tipo de cáncer de los pacientes se muestra en la Tabla 2.

Del total de la muestra, 18/22 pacientes tenían un puntaje de escala ECOG = 0-2. Solo cuatro de ellos presentaban un puntaje de 3-4.

De los 22 pacientes, 20 referían dolor de tipo oncológico y lo padecían en promedio desde hace 2,0 años. La mayoría de los pacientes hacía uso de la planta y sus preparados con el fin de aliviar el dolor (n=17). Los otros usos medicinales referidos se detallan en el Gráfico 1.

De los pacientes que utilizaban cannabis para manejo del dolor, 15/17 referían alivio del dolor (n=11 “Mucho”, n=4 “Poco”). Algunos de ellos declararon que les sirvió para reducir el uso de otros analgésicos (reducción >50% = 4 pacientes, reducción <50% = 3 pacientes).

Es importante destacar que ninguno de los pacientes utilizaba la planta o sus preparados bajo indicación o asesoría médica. La mayoría (n=10) comenzó a hacer uso de ella con fines medicinales, incentivado por un familiar o amigo cercano. Algunos (n=4) basaron su uso en recomendaciones obtenidas a través de la televisión.

Con respecto al perfil de consumo, tres pacientes consumían previamente cannabis de forma recreacional de larga data (>20 años). La mayoría de los pacientes de la muestra (18/22) niega consumo actual de otras drogas lícitas (consumo de alcohol = 2, consumo de tabaco = 2) y ninguno de ellos reporta uso de drogas ilícitas.

Las vías de administración utilizadas por los pacientes se muestran en la Tabla 3. Destaca un amplio uso del cannabis en forma de té/infusión (n=15), y en segundo lugar el uso de aceite (n=5) y la vía inhalatoria (n=5). No se conocen más detalles respecto a las características de estos preparados. La mayoría de los pacientes tenía un consumo diario (n=15), mientras que el resto lo hacía de forma semanal (n=4) o mensual (n=2).

Tabla 1. Características socio-demográficas de los pacientes usuarios de cannabis de forma medicinal. (n=22)

Edad promedio (años)	62,5 (DS ± 10.82)
Género	13 Hombres 9 Mujeres
Estado Civil	14 Casados 4 Solteros 2 Separados 2 Viudos
Religión	17 Católicos 4 Otra religión 1 Ninguna
Previsión	1 Fonasa A 9 Fonasa B 2 Fonasa C 5 Fonasa D 5 Desconocido
Situación Laboral	15 Jubilados 5 Cesante 1 Trabajador 1 Desconocido
Nivel Educacional	8 Escolar Básico 8 Enseñanza Media 2 Ninguno 4 Educación Superior

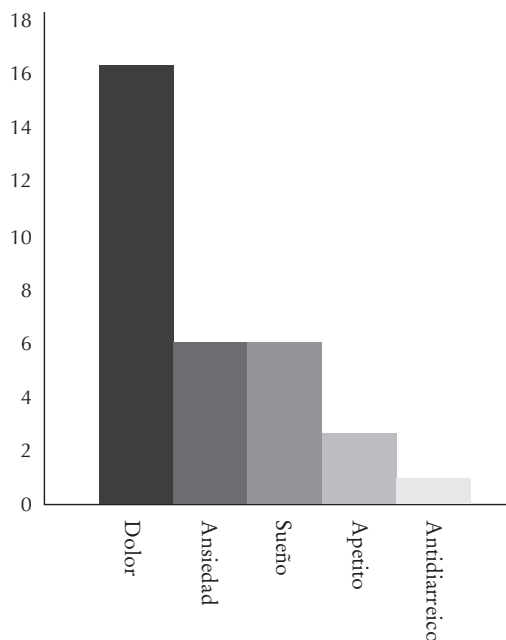
Tabla 2. Distribución de diagnósticos de pacientes oncológicos de la muestra. (n = 22)

Vesícula	3
Pulmón	3
Próstata	3
Genitourinario	3
Mieloma Múltiple	2
Colorrectal	2
Gástrico	2
Sarcoma	1
Linfoma	1
Mama	1
Páncreas	1

Tabla 3. Vías de administración de cannabis y sus preparados. (n=22)

Agua / té	15
Inhalatorio	5
Aceite	5
Leche	3
Tintura	1

Gráfico 1. Uso de cannabis de forma medicinal en 22 pacientes oncológicos.*



*. Los datos del gráfico representan las respuestas obtenidas en los 22 pacientes encuestados con la pregunta ¿para qué usa el cannabis?

En 12 pacientes no hubo cambios en la frecuencia de consumo durante los últimos tres meses, mientras que en algunos disminuyó (n=5) y en otros aumentó su consumo (n=2). Los dos que aumentaron usaban cannabis en forma de té/infusión. De los tres restantes, dos pacientes no respondieron y uno llevaba solo dos semanas de uso.

Destaca en la muestra un amplio desconocimiento sobre los constituyentes del

preparado vegetal en uso. Del total (n=22), 17 de ellos desconocían el tipo de cannabis (“chilena”/“extranjera”) utilizado y ninguno conocía el perfil de fitocannabinoides, concentraciones de THC y/o CBD presente/s.

Con respecto al acceso a la planta y sus preparados, los pacientes la obtenían mediante autocultivo (n=7), regalo (n=5), cultivo cercano (n=4), proveedor (n=4), farmacia naturista (n=1), otro (n=1). Ninguno declara tener problemas para conseguirla.

Siete pacientes reportaron efectos adversos (Tabla 4). Los dos pacientes que presentaron psicoactividad usaban cannabis por vía inhalatoria. Esta misma vía era la utilizada por otros cuatro pacientes que también reportaron efectos adversos.

Tabla 4. Efectos adversos asociados al uso de cannabis de forma medicinal en pacientes oncológicos (n=22)

Psicoactividad	2
Somnolencia	1
Cefalea	1
Boca seca	1
Dolor abdominal	1
Náuseas	1

Discusión

Este pequeño estudio descriptivo forma parte de los primeros esfuerzos en documentar lo que ocurre a nivel nacional con usuarios de cannabis de forma medicinal. Estos hallazgos confirman que el uso de la planta y sus derivados con fines medicinales por parte de los pacientes es una realidad.

Nuestros resultados describen una situación local, donde los pacientes declaran obtener beneficios terapéuticos con el uso de cannabis, pero el acceso irregular a preparados caseros limita los alcances terapéuticos que podrían obtenerse mediante un producto estandarizado que logre respuestas confiables y reproducibles.

Si bien la mayoría de los pacientes no tenía dificultades para acceder a la planta o sus preparados (autocultivo o regalo), es importante destacar que hubo un grupo de ellos que declaraba tener un proveedor, abasteciéndose así en el mercado negro.

Los usos atribuidos por nuestros pacientes son similares a los reportados en series internacionales, tales como alivio del dolor oncológico y mejoría sintomática en otros aspectos (ansiedad, apetito, insomnio), además de reducción de dosis de otros analgésicos.^{5-8, 16-18}

Los aspectos terapéuticos del uso de cannabis tienen directa relación con la manipulación exógena del sistema endocannabinoide mediante el uso de compuestos biológicamente activos encontrados en la planta. El uso de algunos fitocannabinoides, como el THC, CBD y cannabinal (CBN), entre otros, permite ofrecer diferentes estrategias terapéuticas para diferentes enfermedades con evidencia científica creciente que respalda su uso en algunos escenarios clínicos.¹⁹⁻²⁴

La ubicuidad del receptor CB1 en el sistema nervioso central lo hace susceptible a la acción de algunos fitocannabinoides. El THC actuaría como un agonista parcial del receptor CB1 y CB2. Los receptores CB son receptores transmembrana unidos a proteína G, por lo que su estimulación provocará la modulación de los niveles intracelulares de AMPc, apertura de canales iónicos, y activación de cascadas enzimáticas relacionadas con el control del ciclo celular. La activación de dichos receptores en diferentes estructuras encefálicas explica los resultados de la manipulación exógena, logrando efectos orexígenos, antieméticos, antinauseosos, y analgésicos.¹⁵ Además, se ha progresado a nivel preclínico en el descubrimiento de los mecanismos antitumorales asociados al uso de THC y CBD. Sin embargo, hasta el momento no se dispone de evidencia consistente en humanos.^{20, 21}

Para lograr los efectos deseados, minimizando el riesgo de efectos adversos, es importante disponer de un preparado farmacológico que permita asegurar una posología estandarizada segura, conociendo el perfil de fitocannabinoides presentes en el preparado vegetal utilizado.²² En este estudio, ninguno

de los pacientes conocía la proporción de compuestos del preparado en uso y no contaba con supervisión médica, hecho que es alarmante.

La vía de administración más utilizada fue la digestiva, donde el té de cannabis corresponde a un preparado casero utilizado en la mayoría de los pacientes encuestados, con poco potencial psicoactivo debido a la baja concentración de THC por la escasa solubilidad que tienen los fitocannabinoides en agua,^{25,26} cuyos efectos se desconocen y no han sido evaluados en estudios clínicos.

Un tercio de los pacientes presentó efectos adversos, el más frecuente la psicoactividad. La vía de administración utilizada en estos casos fue la vía inhalatoria. El uso de cannabinoides se asocia a mayor riesgo de efectos adversos a corto plazo, y los reportados en nuestro estudio (somnia, náuseas, boca seca, cefalea y dolor abdominal) se describen de forma consistente a través de la literatura.^{27,28} La presencia de psicoactividad está directamente relacionada con la concentración plasmática de THC. El pico plasmático de THC por vía inhalatoria ocurre en menos de 15 minutos, asemejándose a los niveles plasmáticos obtenidos tras su administración endovenosa. En consecuencia, la vía inhalatoria favorece la psicoactividad por la presencia de picos plasmáticos elevados,²⁹⁻³¹ e implica además la inhalación de diferentes productos tóxicos derivados de la combustión, excluyendo el uso de vaporizadores.

Finalmente, nuestro estudio sirve de ejemplo para ilustrar las diferencias que existen con respecto a los patrones de consumo entre los usuarios medicinales –edad promedio alta, poco uso de vía inhalatoria, baja incidencia de psicoactividad, frecuencias de consumo sin aumento, sin uso de otras drogas ilícitas– y recreativos de cannabis.

Conclusiones

El uso de cannabis de forma medicinal en pacientes de Cuidados Paliativos constituye una realidad nacional. Es llamativa la falta de indicación o asesoría médica con respecto a su uso y la utilización de preparados no-es-

tandarizados cuya eficacia y seguridad no ha sido demostrada.

REFERENCIAS

1. Mechoulam R. The pharmacohistory of cannabis sativa. En: Mechoulam R. *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. Boca Ratón. CRC Press; 1986, pp. 1-19.
2. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal* 2014;6:24-30.
3. Grant I, Hampton Atkinson J, Gouaux B, Wilsey B. Medical marijuana: clearing away the smoke. *Open Neuro*. 2012;6: 18.
4. Decreto N° 84. Modifica los Decretos Supremos N° 404 y 405, ambos de 1983, Reglamento de Estupefacientes y Reglamento de Psicotrópicos, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 30 de octubre de 2015.
5. Grotenhermen F, Schnelle M. Survey of the medical use of cannabis and THC in Germany. *J Cannabis Ther*. 2003;3(2):17-40.
6. Ware MA, Adams H, Guy GW. 2005. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract*. 2005;59:291-295.
7. Swift W, Gates P, Dillon P. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. *Harm Reduct J*. 2005; 2: 18.
8. Reinerman C, Nunberg H, Lanthier F, Heddleston T. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California clinics. *J Psychoactive Drugs*. 2011;43(2):128-35.
9. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):17-24.
10. Sánchez M, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009;10(8):1353-68.
11. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008921.

12. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2010;5(12):e14433.
13. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS NeurolDisord Drug Targets*. 2009;(6):403-421.
14. Pertwee R. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*. 2001 Apr;63(5):569-611.
15. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (US). Cannabis. En: *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. Washington DC: The National Academies Press; 2017. p. 43-60.
16. Cichewicz D. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci*. 2004;74:1317-1324.
17. Abrams DI, et al. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(6):844-51.
18. Boehnke, KF et al. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *J Pain*. 2016;17(6):739-744.
19. Waissengrinn B, Urban D, Leshem Y, Garty M, Wolf I. Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience. *J Pain Symptom Manage* 2015;49(2):223-30.
20. Kramer J. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):109-22.
21. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97(6):575-86.
22. Cáceres J, Cisternas R. Cannabis medicinal: afrontando los avances de la investigación científica. *BHVM*. 2016;72(3):99-101.
23. Mechoulam R, et al. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:757-764.
24. Russo E. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *BJP*. 2011;163:1344-1364.
25. Hazekamp A, Bastola K, Rashidi H, Bender J, Verpoorte R. Cannabis tea revisited: A systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. *J Ethnopharmacol*. 2007 Aug 15;113(1):85-90
26. Moreno-Sanz G. Can you pass the acid test? critical review and novel therapeutic perspectives of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid A. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016; 1(1): 124-130.
27. 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;313(24):2456-73.
28. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008;178(13):1669-1678.
29. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THC-COOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol*. 1992;16:276-282.
30. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*.1980;28:409-416.
31. Huestis MA. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. *HEP*. 2005;168:657-690.