



Medicina Paliativa

www.elsevier.es/medicinapaliativa



NOTA CLÍNICA

Cómo responder al paciente con cáncer avanzado que nos plantea el uso de cannabis como tratamiento sintomático

Álvaro Sanz^{a,*}, Maku Zudaire^b, Begoña Morejón^a, Virginia de la Cruz^a, Itziar Gardeazabal^c, José María López-Picazo^d, María Luisa del Valle^e y Carlos Centeno^f

^a Sección de Oncología Médica, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^d Departamento de Oncología Médica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^e Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^f Equipo de Medicina Paliativa, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 3 de diciembre de 2012; aceptado el 26 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Cannabis;
Marihuana;
Tratamiento
sintomático;
Cáncer avanzado

Resumen

Objetivo: Sugerir recomendaciones para ayudar al paciente con cáncer avanzado, o al familiar, que plantea el uso de marihuana u otras formas de cannabis medicinal como tratamiento sintomático o de soporte.

Método: A partir de un ejemplo real, se presenta un resumen de la farmacología de los cannabinoides naturales y sintéticos, de la evidencia sobre su eficacia como tratamiento sintomático en cáncer avanzado, y de la actitud y expectativas del paciente o la familia que plantea el uso medicinal del cannabis.

Resultado: El cannabis medicinal contiene más de 60 cannabinoides naturales (de los cuales el delta-9-tetrahidrocannabinol es el más importante) y otras sustancias. En nuestro medio, los pacientes que plantean el empleo de cannabis como tratamiento sintomático no solicitan cannabinoides sintéticos aprobados en otros países sino la hierba de cannabis o sus derivados. Lo suelen consumir fumado (lo que favorece la aparición más temprana de niveles plasmáticos) o en infusión. El consumo de cannabis medicinal se presta a una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas de delta-9-tetrahidrocannabinol. Existen pocos estudios que evalúen científicamente la eficacia del cannabis medicinal en el control de síntomas del paciente con cáncer avanzado. Los estudios realizados con cannabinoides sintéticos son metodológicamente muy limitados, pero aportan cierta evidencia sobre el efecto de los cannabinoides en el alivio del dolor (también como coadyuvante), de las náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia en el enfermo oncológico. No hay evidencia suficiente para afirmar su eficacia en el tratamiento de la hiporexia. Los efectos secundarios de los cannabinoides en dosis moderadas (como en el uso de cannabis medicinal) son en su mayoría leves y de perfil neuropsicológico. La actitud y las expectativas del paciente, junto con el modo de empleo del cannabis medicinal, pueden favorecer que parte de su beneficio se deba a un efecto placebo.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: asrubiales@hotmail.com, asrubiales@gmail.com (Á. Sanz).

KEYWORDS

Cannabis;
Marijuana;
Symptomatic
treatment;
Advanced cancer

Conclusiones: El cannabis medicinal no parece ser tan activo como esperan los pacientes ni tan tóxico como suponen muchos profesionales. Para responder al paciente con cáncer avanzado que plantea su uso como tratamiento sintomático es aconsejable evitar prejuicios, actuar con respeto y prudencia y buscar el beneficio sintomático del paciente.

© 2012 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

How do we respond to an advanced cancer patient asking about cannabis as a symptomatic treatment?

Abstract

Objective: To contribute ideas to answer advanced cancer patients asking about the use of medicinal cannabis as a symptomatic treatment.

Method: Based on a real example, we present a summary of the pharmacology of natural and synthetic cannabinoids, the evidence on its effectiveness as a symptomatic treatment in advanced cancer, and the patient's attitude and expectations raised by the medicinal use of cannabis.

Result: There are more than 60 different cannabinoids (the most relevant: delta-9-tetrahydrocannabinol) and other substances in cannabis. In our setting, patients who ask about the use of cannabis as a symptomatic treatment do not look for synthetic cannabinoids approved in other countries, but rather prefer herbal cannabis or its derivatives. They usually consume smoked cannabis (favoring the earlier onset of plasma levels) or, rarely, in infusion. Use of medicinal cannabis causes a wide variation in plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol. There is evidence supporting a certain effect of synthetic cannabinoids in pain relief (also as an adjuvant), and as antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. This evidence is based primarily on results of studies with limited methodological quality. There is insufficient evidence to assert its effectiveness in the treatment of anorexia. Side effects of moderate doses of synthetic cannabinoids or medicinal cannabis are mostly mild, as well as their psycho-neurological profile. The attitude and expectations of the patient, and the way to consume of medical cannabis may favor that part of its benefit may be due to a placebo effect.

Conclusions: Medicinal cannabis does not seem as active as patients expect, or as toxic as many professionals suspect. To respond to the advanced cancer patient asking about their use as symptomatic treatment is advisable to avoid prejudice, to respect and to act with caution seeking the patient's symptomatic benefit.

© 2012 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La consulta del paciente o de la familia

En ocasiones, el paciente con cáncer avanzado o sus familiares nos piden opinión sobre el empleo de derivados del cannabis para el control de síntomas o como parte del tratamiento de soporte. En la mayor parte de estos casos late una expectativa de mejoría de sus problemas actuales o de los que pudieran aparecer en un futuro cercano, fundada en datos poco contrastados de una cultura paramédica bastante extendida. Lo normal es que no sean preguntas puramente teóricas sino que se formulen cuando el paciente ya está consumiendo cannabis o cuando ha encontrado o le han ofrecido una vía para poder conseguirlo. Estas situaciones no son frecuentes. Pero tampoco son una excepción.

Los pacientes o personas de su entorno raramente preguntan por la evidencia referida a fármacos disponibles o que se emplean fuera de indicación (off label¹) o a productos farmacéuticos aprobados en otros países. La cuestión se suele centrar en el empleo de marihuana o de sus derivados (lo que se podría definir como «cannabis medicinal») en

preparados y por vías poco convencionales y en unos pacientes (o familiares) que plantean la cuestión desde unas expectativas que suelen estar sesgadas por una valoración demasiado positiva.

Para ilustrar esta situación, que no nos resulta lejana, presentamos en esta nota clínica el ejemplo de un caso real (parcialmente modificado para facilitar el anonimato). Un familiar de un paciente planteó al equipo, a través de un mensaje de correo electrónico (fig. 1), el empleo de cannabis en el enfermo. En concreto, pedía una valoración (o un respaldo) al hecho de que al paciente se le hubiera comenzado a administrar tintura de marihuana con orujo («orujo de marihuana») y hachís («chocolate») disuelto en la leche, en una dosis desconocida, para tranquilizar y para prevenir náuseas y vómitos por la quimioterapia. El punto central de la consulta de la familia era el uso de marihuana (cannabis medicinal) dentro del tratamiento sintomático o de soporte en un caso de cáncer avanzado. Al recibir esta consulta nos planteamos cómo responder a un paciente oncológico avanzado (o a su familia) cuando plantea el uso de cannabis como

Ya le conté que mi padre seguía muy decaído y con crisis de ansiedad por cualquier motivo. Viendo la impotencia y la angustia que sentíamos, sobre todo mi madre, un conocido que hace tiempo recibió quimioterapia nos recomendó acudir a una Asociación, de la que es socio, donde emplean marihuana con fines terapéuticos.

Nos aconsejaron que le diéramos tintura (orujo y marihuana): tres gotas por la mañana y otras tres por la noche y que fuésemos subiendo una gota al día hasta ver algún resultado. También nos dieron chocolate para disolver en la leche los días siguientes a la administración de quimioterapia porque evita náuseas y vómitos.

A día de hoy, y con muchas reticencias por parte de mi madre, estamos con seis gotas y le hemos notado más tranquilo. Pero quisiéramos saber su opinión al respecto ya que toma mucha medicación psiquiátrica y no sabemos si puede haber algún tipo de contraindicación, aunque en la Asociación nos dijeron que no.

Nosotros nunca hemos consumido ningún tipo de sustancia y desconocemos este mundo. No sabemos si lo estamos haciendo bien o mal. Lo único que queremos es ver a mi padre más animado y con una cierta calidad de vida. Sé que es algo delicado y no quisiéramos ponerle en ningún compromiso.

Si le mando este correo es porque mi padre no sabe nada de todo esto y no me gustaría que se comentara delante de él cuando vaya a la consulta. Además, cada vez que piensa en que tiene que volver a la consulta se le ve más intranquilo.

Figura 1 Mensaje de correo electrónico enviado por el familiar de un paciente al oncólogo que lo atendía.

tratamiento sintomático. La respuesta, pensamos, debería servir para ayudar en este caso (y en situaciones similares) pero sin intención de que fuera una respuesta cerrada pensando que hay otros posibles modos de contestar estas consultas. Una vez realizado el esfuerzo de actualización, nos dimos cuenta de que podría ser útil a los profesionales que con el tiempo deberán afrontar preguntas similares.

Aparte de la cuestión central del mensaje de correo electrónico recibido, al leer todo el contenido se percibe la existencia de otros problemas en el paciente y en su entorno: la posibilidad de que exista un trastorno ansioso-depresivo, el sufrimiento emocional de los cuidadores que cristaliza en la necesidad de «hacer algo», la administración de una sustancia activa sin conocimiento del enfermo, la consulta realizada sin pedir opinión al interesado (y asumiendo una cierta complicidad del médico)... Nuestro objetivo en esta nota clínica no es entrar a discutir cada una de estas cuestiones, pero es importante tenerlas en cuenta, ya que conforman el escenario de esta consulta; en la práctica clínica los problemas no aparecen aislados («claros y distintos») sino englobados e influidos por muchos otros. Igual que la vida es más rica que la norma, la medicina es más rica que la evidencia. Y son muchos los problemas que los profesionales deben afrontar de una manera global, teniendo en cuenta el entorno en que se producen; plantearlos como un hecho único e independiente resulta muy poco eficaz.

Farmacología de los cannabinoides

Los cannabinoides son sustancias con efectos psicoactivos que pueden tener 3 orígenes distintos: botánicos

(obtenidos de la *Cannabis sativa*), sintéticos y endógenos². Estas moléculas pueden interactuar con 2 tipos de receptores cannabinoides endógenos: CB1 y CB2. Los receptores CB1 se encuentran, principalmente, en el sistema nervioso (central y periférico) y parece que su función se centra en reducir la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores. Los receptores CB2 se encuentran en concentraciones elevadas en el sistema inmunológico³, no tienen efecto psicoactivo y se relacionan con la liberación de citoquinas. Los agonistas de los receptores cannabinoides (tanto naturales como sintéticos) no son específicos, lo que explicaría la diversidad de efectos tanto beneficiosos como indeseables⁴.

Entre las diferentes especies de cannabis, la más conocida es la *Cannabis sativa*, que es una planta de la que se pueden extraer más de 400 sustancias. De ellas, cerca de 60 son cannabinoides con efectos farmacológicos. El de mayor interés terapéutico es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), similar al cannabinoide endógeno anandamida. Aunque se trata de un producto natural, también puede sintetizarse en el laboratorio (dronabinol). Los otros productos sintéticos que están comercializados en otros países son el nabilone y el nabiximols⁵. El nabilone es un derivado sintético del THC con una actividad 10 veces mayor. La vía de administración de dronabinol y nabilone es oral. El nabiximols es un compuesto de THC con cannabidiol, un cannabinoide que puede reducir la ansiedad y modular los efectos psicoactivos del THC. Se administra como spray (transmucosa oral) vehiculado con etanol y propilén-glicol. El preparado comercial (Sativex®) está diseñado para que en cada propulsión del spray (0,1 ml) se liberen 2,7 mg de

Tabla 1 Farmacocinética de dronabinol y nabilone

	Biodisponibilidad	Tiempo a concentración máxima	Duración del efecto	Posología recomendada
Dronabinol	20%	1 h	6-8 h	1-2 mg/12 h
Nabilone	> 80%	2 h	8-12 h	Hasta 5 mg/6-8 h
Nabiximols	> 90%	2 h	6-8 h	Hasta 15 sprays al día (intervalo mínimo: 15 min)

THC y 2,5 mg de cannabidiol. Se recomienda administrar (de manera individualizada) hasta 15 dosis al día.

Los datos farmacocinéticos básicos se presentan en la [tabla 1](#). Tras la ingesta de dronabinol y nabilone, la cantidad de sustancia activa en plasma se reduce tras el proceso de primer paso hepático. Los cannabinoides son fármacos lipofílicos, lo que facilita su entrada en el sistema nervioso central y el depósito en el tejido adiposo que hace un efecto de tercer espacio. El fenómeno de tercer espacio favorece una liberación lenta (semivida terminal prolongada) que hace que se pueden encontrar cannabinoides en orina hasta una o 2 semanas después de haberlos consumido. Los datos farmacocinéticos no se correlacionan directamente con el efecto. Igual que los niveles plasmáticos iniciales pueden adelantarse en cerca de 1 h al efecto máximo, los niveles tardíos (al cabo de días) no suelen tener repercusión clínica. En cuanto al efecto, se ha descrito la aparición de tolerancia cruzada con otros depresores del sistema nervioso central en los consumidores de cannabis.

Los niveles plasmáticos de THC cuando se emplea cannabis medicinal, bien como hierba (*Cannabis sativa*) o como cualquiera de sus derivados, son muy variables⁶. Esta variabilidad depende de numerosos factores, entre ellos las características (y la concentración específica de THC) del producto que se consume: cantidad, condiciones de la planta y parte que se emplee, tipo de derivado⁷... Las plantas con menor concentración de THC son las silvestres. La estandarización del cultivo de cannabis en las últimas décadas ha llevado a aumentar la concentración de THC en la planta; aunque la concentración de THC en la mayor parte de la marihuana que se vende en el mundo occidental se sitúa en torno al 7%⁸. En la Oficina del Cannabis Medicinal, en Holanda, se dispone, por así decir, de 3 marcas comerciales (cultivo estandarizado) con unas concentraciones relativamente estables de THC y cannabidiol. En 2 de ellas la concentración de THC se mueve entre el 13 y el 18% y la de cannabidiol se sitúa por debajo del 1%. En la tercera variante, diseñada para favorecer el posible efecto modulador del cannabidiol, la concentración de THC es de únicamente el 5% con una proporción de cannabidiol de hasta el 6%⁹. Una vez estandarizado el cultivo, la variabilidad de la concentración de THC es inferior al 15% (relativamente similar a la que se exige en algunas especialidades farmacéuticas genéricas). El consumo de productos de cultivo no estandarizado se asocia al riesgo de ingesta de otras sustancias (plaguicidas, metales pesados...). Dentro de la planta, la mayor concentración de cannabinoides está en el capullo de las flores. Por lo demás, los derivados del cannabis (aceite, resina, esencia...) están diseñados para aumentar la concentración de THC. La preparación más

sencilla es la de la marihuana que se obtiene de desecar hojas y capullos; tiene una concentración de THC que oscila entre el 0,5 hasta el 15%, dependiendo de las condiciones de la planta; por ejemplo, la «sinsemilla», es decir, la flor de la planta de cannabis hembra que queda sin fertilizar alcanza concentraciones mayores. El hachís es un compuesto a base de resina seca y flores con una concentración de THC mayor (puede ser superior al 20%). Aparte de las variables dependientes de la planta, hay factores propios del consumidor que también influyen en la cantidad de sustancia ingerida: método empleado, experiencia previa, características individuales (como puede ser la tolerancia), etc.

Los cannabinoides se pueden administrar prácticamente por cualquier vía (oral, venosa, rectal, transdérmica, inhalada...). Sin embargo, el modo de empleo más común del cannabis (también en el cannabis medicinal, sobre todo en pacientes que ya tienen experiencia) es fumado: en cigarro o en pipa, mezclado o no con tabaco. Con el humo se inhalan, junto a los cannabinoides y otras moléculas de la planta del cannabis, hasta 2.000 sustancias diferentes producidas por la combustión. La biodisponibilidad del THC en cannabis fumado depende de la experiencia del fumador; del 10% en fumadores esporádicos a casi el 25% en fumadores habituales. Al fumar, la concentración plasmática máxima de THC se alcanza al cabo de minutos (más o menos cuando se está terminando de fumar el cigarrillo o el porro), aunque el efecto máximo tarda más en sentirse (hasta 1 h)¹⁰. Una alternativa al fumar es la vaporización, que alcanza también unos niveles plasmáticos elevados de manera rápida pero evita los productos tóxicos producidos al quemar el cannabis (y del tabaco). Por frecuencia, el segundo modo de empleo del cannabis es el de las infusiones (tisanas), que presenta una farmacocinética similar a la ingesta de fármacos por vía oral. En nuestro medio es relativamente común en pacientes sin experiencia previa en el consumo de cannabis (fumado). Hay otros modos de consumo, como el cannabis masticado o la ingesta de cannabis disuelto, mezclado o macerado en otros productos (orujo, leche, pasteles...) que son menos frecuentes. Para el cannabis medicinal, la cantidad máxima diaria recomendada es de 1 a 3 g¹¹.

Se han descrito efectos secundarios severos (incluso carcinogénesis) con el uso mantenido de cannabis¹². En el ámbito de los enfermos oncológicos avanzados este tipo de toxicidad no tiene prácticamente relevancia, ya que el propio pronóstico del paciente evita que lleguen a aparecer. Algunos de los efectos secundarios agudos de la marihuana se describen en la [tabla 2](#). La gran mayoría de estos efectos son neuropsicológicos, dependen de la dosis y son de intensidad moderada y tolerable con las dosis habituales¹³. Se ha descrito que, como sucede con el alcohol, en ocasiones

Tabla 2 Efectos secundarios del cannabis

Neurológicos	Otros sistemas	En relación con el modo de consumo
Euforia/disforia	Astenia	Tos/expectoración
Mareo	Náuseas/vómitos	Disnea
Sedación	Xerostomía	Xeroftalmia
Ataxia	Taquicardia/palpitaciones	Dolor abdominal
Alteraciones perceptivas/paranoia (episodios psicóticos)	Hipertensión/hipotensión	
Ansiedad/ataques de pánico		
Amnesia		
Convulsiones		
Cefalea		

aparecen en una secuencia bifásica: tras una fase inicial de euforia llega una segunda de relajación y somnolencia. En el caso del cannabis fumado, los efectos más rápidos pueden tener consecuencias, por ejemplo, en la conducción de vehículos¹⁴. Algunos de los efectos (euforia, alteración de la percepción, aumento del apetito) se consideran a veces como efectos terapéuticos. El riesgo del cannabis de crear dependencia (cercano al 10%) es sensiblemente inferior al de otras sustancias comunes como la nicotina (> 30%) o el alcohol (15 %) y también al de las drogas más comunes: heroína (> 20%) y cocaína (> 15%)².

En conjunto, los efectos secundarios del THC tienen ciertas semejanzas con los de otros productos psicotrópicos, de los que el más consumido es el alcohol. Estos efectos secundarios dependen de la dosis administrada. Con dosis aisladas por encima de 10 a 20 mg de THC es frecuente que aparezcan efectos intolerables. En el contexto de ensayos clínicos, cuando se emplea en las dosis habituales (2,5 a 5 mg de THC o equivalentes), la incidencia de efectos secundarios es cerca del doble (odds ratio [OR]: 1,86; IC 95%: 1,57 a 2,21) que la que se describe con placebo, en su gran mayoría leves, principalmente mareo y cierto nerviosismo (que llega a describirse hasta en el 20-30% de los casos). La incidencia de efectos secundarios graves es escasa; muy similar a la de placebo (OR: 1,04; IC 95%: 0,78 a 1,39), sobre todo los vómitos. Con nabiximols parece que la incidencia de efectos secundarios (leves), con un OR de 1,31 (IC 95%: 0,88 a 1,96) respecto a placebo, es algo menor que con los otros cannabinoides¹⁵.

Evidencia clínica sobre el uso de cannabis como tratamiento sintomático en el paciente con cáncer avanzado

Se ha propuesto el uso de cannabinoides en problemas como la tos, el asma, el insomnio². Sin embargo, las únicas indicaciones que se han aprobado (en otros países) en el enfermo con cáncer avanzado han sido: analgesia, control de vómitos (inducidos por quimioterapia) y mejoría del apetito¹⁶. La evidencia que lo apoya proviene casi exclusivamente de cannabinoides sintéticos; los pocos ensayos clínicos comparativos con distribución aleatorizada que valoran el efecto del cannabis medicinal han incluido otro perfil de enfermos. Además, algunos de los productos que se han incluido en estos estudios como es el caso del levonantranol o el

nabitán (derivados del dronabinol, con un perfil farmacológico similar) no han llegado a comercializarse. La metodología de la mayor parte de estos estudios adolece de las mismas limitaciones que se suelen encontrar en los ensayos clínicos sobre control de síntomas en enfermos con cáncer avanzado: escaso número de pacientes, sesgo de atrición, problemas de evaluación¹⁷. Además, buena parte de los ensayos, sobre todo de los relativos a control del dolor y antiemesis, se diseñaron y se llevaron a cabo en la década de los setenta y de los ochenta, cuando la exigencia metodológica no era tan estricta.

Dolor

Se han publicado 2 revisiones con metaanálisis de los ensayos clínicos comparativos con distribución aleatorizada sobre el efecto de los cannabinoides en el dolor. En el primero se incluyen 5 ensayos (publicados en la década de los setenta) que incluyen un total de 128 pacientes. Los tratamientos se administran durante periodos breves (dosis única, un día...). La conclusión es que el THC, en dosis entre 5 y 20 mg tiene una actividad analgésica similar a una dosis entre 50 y 120 mg de codeína (entre 2 y 4 comprimidos de Codeisan). Los efectos secundarios fueron frecuentes, sobre todo los de tipo neuropsicológico, y dependían del nivel de dosis (intolerables por encima de 20 mg de THC)¹⁸. La segunda revisión incluye un ensayo más¹⁹. Este ensayo aleatoriza a 157 pacientes con dolor oncológico refractario, la mayoría con componente neuropático. En los resultados se aprecia una reducción de la intensidad del dolor con nabiximols en comparación con el placebo de 0,7 (escala 0-10; p=0,01) y de 0,3 con THC en spray (p=0,24). Los efectos secundarios no fueron relevantes²⁰.

Hay datos del efecto del cannabis medicinal fumado sobre el dolor neuropático de 3 ensayos comparativos con distribución aleatoria. Estos estudios incluyen a 113 pacientes, en su mayoría con infección por VIH²¹⁻²³, de los que más del 90% había consumido previamente o consumía cannabis al entrar en el estudio. En conjunto se observa una reducción cercana a un punto (escala 0-10) en la intensidad del dolor en relación con placebo; este efecto parece depender de la dosis²³. Aunque los resultados son relativamente coherentes y homogéneos (y cuadran con un efecto potenciador de otros analgésicos descrito en los cannabinoides²⁴) es fácil sospechar un problema de enmascaramiento: los fumadores

conocen los sabores y los efectos de lo que fuman, así que es probable que muchos de los pacientes con experiencia en el consumo de cannabis hayan detectado a qué brazo se les había asignado, lo que puede modificar la eficacia del tratamiento²⁵. Además, al tratarse de cannabis fumado no es posible achacar este posible beneficio a una molécula en concreto sino al numeroso conjunto de sustancias inhaladas (y a sus posibles interacciones).

En conjunto, es probable que exista un beneficio de los cannabinoides sobre el dolor oncológico (incluso cierta potenciación del efecto de los opioides⁷). Su eficacia parece más clara en el dolor neuropático (algo más evidente en el dolor no oncológico²⁶). Este beneficio hay que ponderarlo en función de los efectos secundarios. En todo caso, los datos no permiten descartar que de manera individual se pueda encontrar un efecto relevante.

Vómitos

La mayor parte de los ensayos sobre el efecto antiemético de los cannabinoides se han centrado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. En casi todos se han administrado dosis orales, solo en un ensayo se han empleado otras vías (intramuscular). La mayor parte de los estudios se realizaron, al igual que en el caso del dolor, en los años setenta y ochenta. Aparte de los problemas metodológicos, aquí se añade que 30 de los 31 ensayos se llevaron a cabo en la época en que no se empleaban antagonistas 5HT₃ (ondansetrón y derivados), que son en la actualidad la base del control del vómito agudo inducido por quimioterapia y que modificaron seriamente la tolerancia a numerosos citostáticos.²⁷

Se han publicado 2 revisiones con metaanálisis de los resultados de ensayos comparativos con distribución aleatoria^{28,29}. Ambos incluyen los 30 ensayos previos al empleo de antagonistas 5HT₃. Se demuestra un beneficio de dronabinol respecto a placebo (riesgo relativo [RR]=0,47) y de dronabinol (RR=0,67) y nabilone (RR=0,88) en comparación con neurolepticos. En general, parece que el efecto antiemético del nabilone es menor³⁰. Estos efectos resultan menos evidentes en quimioterapias altamente emetógenas³¹. Los cannabinoides se asociaron a una frecuencia mayor de efectos secundarios. Aun así, los pacientes prefirieron los cannabinoides tanto al placebo como a los neurolepticos, aunque este dato podría estar sesgado por problemas de enmascaramiento³¹.

Solo se ha publicado un ensayo comparativo con distribución aleatorizada sobre el efecto de dronabinol (10 a 20 mg diarios) en pacientes que recibieron ondansetrón (y dexametasona) junto con quimioterapia moderada o altamente emetógena. Aunque el estudio se centra en el vómito diferido, los datos sugieren un cierto beneficio al asociar dronabinol en el control del vómito agudo. Sin embargo, a pesar de los problemas metodológicos, las conclusiones más evidentes son que, para el control de la emesis tras el primer día, el dronabinol es más eficaz que el placebo y que tiene un efecto similar tanto al ondansetrón (que no es el fármaco de referencia para el control del vómito diferido) como a la combinación de dronabinol y ondansetrón³².

Estos estudios respaldan la eficacia de los cannabinoides en el control del vómito, un efecto que parece que se

potencia al asociarse con otros antieméticos. En todo caso, no está demostrado en el caso de los cannabis una eficacia antiemética global más allá de la emesis inducida por quimioterapia³⁰, aunque sea algo que se pueda sospechar ya que es un efecto común a los fármacos empleados en el control del vómito inducido por citostáticos.

Hiporexia

Un efecto secundario común en ensayos que emplean cannabinoides es el poder orexizante. No se conoce exactamente el mecanismo, si depende únicamente de los cannabinoides más conocidos (THC) o si está influido por el conjunto de sustancias que se integran en el cannabis medicinal. Incluso pudiera ser, sencillamente, una consecuencia del bienestar inducido por los demás efectos del fármaco. En todo caso, la evidencia de un cierto impacto sobre el apetito³³, que se ha descrito sobre todo en pacientes con infección por VIH, ha favorecido que se desarrollaran ensayos también en enfermos con cáncer avanzado.

No hemos encontrado revisiones específicas sobre este tema. Los datos más relevantes proceden de 3 ensayos comparativos con distribución aleatorizada que valoran el efecto del dronabinol en pacientes con enfermedad avanzada. Dos ensayos comparan dronabinol con placebo. El primero, con 243 pacientes, incluye 3 brazos: THC (5 mg diarios), un extracto de cannabis (con una cantidad estandarizada diaria de 5 mg de THC y 2 mg de cannabidiol) y un placebo. No se encontraron diferencias en el efecto orexizante, en la calidad de vida ni en efectos secundarios entre los 3 brazos³⁴. El segundo incluyó a 46 pacientes (de los que solo 21 terminaron el estudio) y comparó THC (5 mg diarios) y placebo. Aparte de otros efectos que se apreciaron en el brazo con THC (como tranquilidad o calidad del sueño), el beneficio en cuanto al apetito en sí fue discreto: 1,2 en una escala de 0 a 10 ($p=0,05$) aunque sí que se encontró mejoría en la percepción del sabor de los alimentos³⁵. Por último, otro ensayo valoró en 469 enfermos el efecto del acetato de megestrol (800 mg diarios), del dronabinol (5 mg diarios) y de la asociación de ambos fármacos. El megestrol, asociado o no dronabinol, mostró una mejoría en el apetito y en la calidad de vida (FAACT) superior al dronabinol como fármaco único³⁶.

En resumen, el efecto orexizante del dronabinol en enfermos con cáncer avanzado, si es que lo hay, es muy discreto y, desde luego, inferior al de los fármacos como el acetato de megestrol que se suelen emplear en este escenario.

La realidad del cannabis medicinal

Los pacientes, también en nuestro medio, tienen un interés muy genérico por los efectos farmacológicos del cannabis². Estos enfermos no se plantean solicitar el uso de medicación extranjera sino que centran su interés en el cannabis medicinal que tienen disponible. Y suelen tener ya una información básica (probablemente algo sesgada) de experiencias previas, de conocidos o de las innumerables páginas web que ofrecen información sobre el uso del cannabis. La visión que comparten es que ese cannabis medicinal es más barato y, sobre todo, más eficaz que los fármacos aprobados. Los motivos relativamente objetivos podrían ser

que las dosis son más abiertas, que las controla el propio paciente (que fuma más veces o con más intensidad según lo estime adecuado³⁷) y que los cerca de 60 cannabinoides que se ingieren con el cannabis medicinal crean un «ambiente farmacológico» propio que puede modular el efecto del THC (favoreciendo el beneficio y limitando la toxicidad). Pero también hay motivos menos mensurables. Por una parte, una «visión optimista» de lo natural o de la naturaleza que lleva a entender que los remedios naturales (hierbas...) son diseños específicos «ideales» de la propia naturaleza para corregir los males con un perfil de alta eficacia y nula toxicidad. Y, por otra, la actitud de deseo y las expectativas que genera el fenómeno de la fruta prohibida con propiedades extraordinarias³⁸, pero inaccesible, o el efecto de la fruta robada... En ambas situaciones el mero hecho de saltar las normas y de asumir un riesgo podría ayudar a percibir la eficacia.

La consulta de un paciente sobre el uso de cannabis medicinal no se puede afrontar como una conversación más, sencilla y clara, sobre la evidencia científica. Esta visión reduccionista resulta arriesgada porque puede llevar a que enfermo y médico terminen hablando 2 idiomas diferentes. Para evitarlo es preciso tener una visión más amplia. Hay que ir más allá de los conceptos sobre cannabinoides de los libros de farmacología o de las fichas técnicas de los fármacos aprobados para intentar entender qué es o qué supone el consumo de cannabis para este paciente en concreto. Ese es el escenario que nos puede permitir un diálogo eficaz.

Como afirma una revisión sobre el cannabis medicinal, la hierba no es para todos («*botanical cannabis is clearly not for everyone*»)²; una afirmación que parece obvia pero que es una gran realidad. Entre los profesionales de la medicina (e incluso entre los pacientes) se puede distinguir con cierta claridad entre los que «creen» y entre los que «no creen» en el cannabis⁶. Esta separación se puede apreciar también entre los que ven grandes paralelismos (sociales e históricos) entre la aplicación médica del cannabis y de los opioides³⁹ y los que creen que hay demasiadas diferencias entre ambos, sobre todo en cuanto a eficacia, ventana terapéutica y evidencia científica que los respaldan. Estas diferencias nos indican que la división es más de actitud (o de interpretación de los datos) que de evidencia científica. Y no hay que contar con que a estas alturas se vaya a solventar el dilema añadiendo resultados de más estudios. Es bueno que cada uno reconozca su propio sesgo e intente obviarlo en el trato con el enfermo.

La mayor parte de los trabajos que hacen referencia al efecto terapéutico del cannabis se centran en las sustancias sintéticas aprobadas (y comercializadas) en algunos países. La evidencia referida al cannabis medicinal (hierba y derivados) es mucho menor. Además, hay que ser prudentes al extrapolar al cannabis medicinal los efectos farmacológicos y la evidencia clínica referida a los cannabinoides sintéticos. Los cannabinoides sintéticos se administran en la mayor parte de los estudios como un único cannabinoide (dronabinol, nabilone...), por una vía habitual y en dosis precisas, mientras que el cannabis medicinal se administra en un entorno que incluye otros cannabinoides (que pueden modificar la eficacia), por vías poco habituales (como el cannabis fumado) y en una cantidad y con una concentración de sustancias activas muy variables.

Los enfermos consultan cuando alguien les ha aconsejado o les ha conseguido cannabis medicinal para consumir e incluso cuando ya lo han probado. Por este motivo es extraordinario en nuestro medio que se solicite dronabinol o nabilone como medicación extranjera. El cannabis medicinal tiene para el paciente unas condiciones añadidas, sobre todo un componente extrafarmacológico (un cierto «efecto mágico») mezcla, como decimos, del efecto de la «fruta prohibida» (con grandes poderes pero también por ello guardada e inaccesible) o de la «fruta robada», que siempre sabe mejor porque exige asumir unos riesgos (como los de los efectos secundarios) que más que disuadir lo que hacen es hacerla todavía más apetitosa. Con estos datos y con la experiencia de países que admiten el cannabis medicinal, es posible definir un cierto perfil del paciente que consume cannabis medicinal: en su mayoría lo emplean como tratamiento del dolor crónico^{40,41} (los enfermos con dolor oncológico son una minoría que se sitúa entre el 10 y el 20%⁹), prefieren el cannabis fumado⁴² y, en general, tienen experiencia previa en el consumo (no terapéutico) de cannabis. Estos datos sugieren que en el empleo del cannabis medicinal se busca tanto su posible beneficio terapéutico (analgesia, antiemesis...) como un efecto más global de bienestar. En cierto modo, se crea un mundo terapéutico en paralelo a los tratamientos habituales. En este escenario, plantear los efectos farmacológicos del cannabis de una manera fría, «basada en la evidencia», es destruir el encanto que le produce al paciente; algo así como en el «mito de la esfinge» en el que una vez resuelto el enigma (y con él su encanto y su leyenda), el ser monstruoso quedaba sin ningún poder.

Efecto placebo

Aunque no hay datos específicos en nuestro medio, se ha descrito que entre el 20 y el 80% de los pacientes oncológicos consumen sustancias o realizan prácticas que se pueden catalogar como terapias complementarias o alternativas⁴³. La mayoría de los medicamentos de este tipo no tienen una eficacia demostrada y en ocasiones pueden ser claramente tóxicos. Para el médico, el consumo de cannabis medicinal se encontraría en un lugar intermedio entre los tratamientos tradicionales (avalados por la evidencia científica) y los medicamentos complementarios, aunque más de uno lo pueda entender como alternativo y, por tanto, totalmente ajeno a la buena práctica. Sin embargo, es conveniente tener en cuenta que el paciente oncológico lo entiende como un tratamiento complementario, con un buen perfil terapéutico, que pretende ayudar (y solo raramente sustituir) al tratamiento sintomático principal.

Es fácil presumir que el paciente espera algo más del cannabis medicinal que de los otros fármacos que recibe⁴⁴. De hecho, espera del cannabis algo más que lo que muestra la evidencia clínica. Este «algo más» se puede entender de muchos modos pero no está demasiado lejos del concepto de efecto placebo, es decir, la modificación de la situación clínica de un paciente como resultado de una técnica o de un fármaco que no tienen efecto (relevante) conocido en ese problema⁴⁵. El mero hecho de mencionar este efecto podría entenderse, de manera equivocada, como un cierto desprecio hacia la sustancia que lo provoca o hacia la persona que

Tabla 3 Recomendaciones para responder a un paciente oncológico avanzado que plantea el uso de cannabis como tratamiento sintomático

Evitar cualquier juicio de valor o actitud de rechazo
Distinguir entre lo que sería una pregunta clínica objetiva sobre una cuestión teórica (si es beneficioso el cannabis) y la pregunta real (vital) que se recibe del paciente. Considerar que la pregunta real podría ser si se alcanzarán sus expectativas de mejora
Considerar que el paciente puede haber tomado ya su propia decisión y busca nada más validar o informar de su actitud
Reconocer las propias limitaciones a la hora de opinar o de aconsejar sobre tratamientos que no están aprobados dentro de esa indicación y ni siquiera están disponibles dentro del arsenal terapéutico disponible
Manifestar de manera expresa que, como profesionales, siempre actuamos con más criterio con fármacos que emplean dosis conocidas, en preparados que excluyen otras sustancias y por vías de administración habituales. Con el cannabis estos criterios no se cumplen: disminuye la certeza clínica y aumenta la variabilidad tanto en los efectos como en las toxicidades
Recordar que los cannabinoides son sustancias o fármacos que, incluso en los países donde está admitido o aprobado su uso terapéutico, raramente están indicados como primera elección
Recordar que los tratamientos con cannabinoides pueden presentar efectos secundarios agudos, a veces relevantes
Respetar la actitud y la decisión del paciente y reconocer que siempre puede haber beneficios individuales muy superiores a los promedios presentados en los resultados de los ensayos clínicos
Individualizar la recomendación integrando tanto la parte médica como la personal del paciente. La parte médica la integran, principalmente, los síntomas y las alternativas de tratamiento (valorando eficacia, tolerancia y disponibilidad). La personal viene definida principalmente por la actitud y las expectativas

lo experimenta. Pero es algo real y bastante cercano que forma parte de la práctica misma de la medicina.

El efecto placebo es algo personal, «cualitativo», que no se deja «atrapar» fácilmente por una metodología de estudios clínicos cuantitativos. De hecho, si a un paciente se le previene de la posible existencia de un efecto placebo, sus expectativas bajan y el efecto se reduce⁴⁶. Así que para estimar el efecto placebo hay que valorar con prudencia los resultados de los brazos tratados con placebo en ensayos comparativos con distribución aleatorizada.

El efecto placebo, como combinación de efecto placebo en sí y de la evolución natural del proceso (que a veces tiende a mejorar sin intervención externa), se ha descrito desde en un 0% hasta en un 50% de los pacientes. El factor que más influye en este efecto son las expectativas del paciente, que pueden estar influidos por una buena experiencia previa. Se ha descrito incluso un efecto placebo delegado («by proxy»⁴⁷), que se podría adaptar al caso concreto que se plantea en este trabajo, en que el paciente se ve influido por las expectativas del entorno y el propio entorno magnifica la valoración de los posibles efectos del placebo. Pero también hay variables del fármaco que lo favorecen, como pueden ser el que sea desagradable, invasivo (punciones...) o sofisticado en la manera de conseguirlo o de prepararlo⁴⁸. Es más evidente en la evaluación de variables subjetivas que permiten una evaluación continua (las que se pueden evaluar dando un grado a la intensidad), como es el caso de los síntomas valorados mediante escalas⁴⁹, que en variables objetivables y dicotómicas (que solo admiten sí o no). Es probable que el efecto sea mayor en enfermos oncológicos con enfermedad avanzada⁵⁰. Una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos describe un beneficio cercano a 0,7 sobre 10 con placebo en el control del dolor⁵¹. Este dato hace sospechar que este efecto pudiera ser mayor en los pacientes no incluidos en ensayos. Pero sin olvidar la gran variabilidad interindividual que existe.

Aunque no se puede demostrar con certeza, es fácil entrever que en el beneficio del consumo de cannabis

medicinal es probable que influya el efecto placebo. Son muchas las variables que cuadran: el perfil del síntoma que se intenta aliviar, las expectativas del paciente, la complejidad para conseguir y consumir el producto (cannabis fumado)... Es relevante tener esto en cuenta porque por este camino, que resulta heterodoxo, el paciente puede conseguir un alivio que tal vez no alcanzaría por otro camino o, al menos, no se lograría tan rápido y con tanta satisfacción.

Conclusión práctica

Como sucede en el caso que se comenta en esta nota clínica, el paciente con cáncer avanzado o el familiar que plantea el empleo de cannabis medicinal coloca al médico en un escenario poco habitual, a veces novedoso. Y se ve abocado a afrontar una cuestión en la que tiene muy poco o nula experiencia y en la que la evidencia (directamente extrapolable al caso) en que se puede apoyar es escasa. Antes de dar una respuesta, el primer consejo es distinguir la pregunta sobre la evidencia científica y la cuestión que plantea el paciente que tiene una visión del cannabis medicinal que va más allá de los criterios meramente clínicos. Sobre esta base se pueden sugerir varios consejos que no resuelven el tema pero que pueden ayudar a afrontarlo de una manera más adecuada (tabla 3).

Desde el punto de vista práctico, se podría decir que un resumen de la evidencia sobre cannabis medicinal y sus derivados es que no son tan activos como esperan algunos pacientes ni tan tóxicos como creen muchos profesionales. En todo caso, una actividad limitada y un riesgo conocido de efectos secundarios (sobre todo neurológicos) es un perfil que comparten, en algunos pacientes con cáncer avanzado, muchos de los tratamientos dirigidos al alivio de síntomas: analgésicos, coadyuvantes, antieméticos, ansiolíticos, hipnóticos... Por tanto, este escenario no nos debería resultar demasiado novedoso. Además, es bueno mantener cierto temple para valorar estos datos con perspectiva. Igual que el paciente contempla el cannabis medicinal como algo más

que una medicina, a veces los profesionales compartimos el cierto rechazo social que se asocia al propio nombre del producto (cannabis, marihuana, hachís...). Puede ser necesario superar las 2 polarizaciones y ceñirse a los efectos. Para ello un buen ejemplo es el alcohol, una sustancia, para algunos droga, socialmente aceptada y con numerosos efectos, positivos y negativos, que suelen depender de la dosis⁵². De hecho, su perfil no resulta tan diferente del cannabis en cuanto al efecto de bienestar y euforia («*vinum, quod laetificat cor hominis*»), a la toxicidad aguda (no solo neuropsicológica) y a las interacciones con otros psicotrópicos. Sin embargo, a pesar de todo el daño (y las muertes) que se asocian a su consumo, no expresamos el mismo rechazo al alcohol que al cannabis⁵³. Y no es algo que haya que criticar, pero sí de lo que podemos aprender para intentar mantener una actitud más objetiva ante los pacientes que nos plantean estas cuestiones.

¿Y qué hacemos, por último, ante el caso que nos planteó el familiar por correo electrónico? Hay varios datos que es interesante tener en cuenta. El primero: que parece que la marihuana con el orujo (¿una potenciación entre el alcohol y el cannabis?) y el hachís con la leche le han resultado beneficiosos al paciente. Y si no es así, al menos, le han podido ayudar o, si no, han coincidido con una temporada mejor. Lo segundo: que con ello también se ha rebajado la ansiedad y el sufrimiento emocional de su medio y de los cuidadores, lo que debería repercutir de manera positiva en el paciente. Son datos positivos que tienen importancia. Además, no parece que la familia pida que el médico dé su «bendición» (indicación y compromiso expreso) a lo que recibe el paciente. Para que el paciente (o los familiares) sientan un respaldo puede ser suficiente mostrar una actitud comprensiva y respetuosa, pero marcando una cierta distancia.

Aunque, tal vez en privado, lo que se les podría comentar a los familiares es que el problema de más impacto del correo electrónico que enviaron no es tanto la ingesta de orujo con marihuana o de hachís con la leche... sino que se ha obviado al paciente en la toma de decisiones, en el grado y del modo que él pudiera desear. Esta idea, es decir, el mostrar el diferente peso que tiene obviar la autonomía del paciente, que deriva de su propia dignidad⁵⁴, y la de buscar y/o emplear tratamientos alternativos para ayudar al control de síntomas, puede ayudar a entender cuál es la relevancia real de la toma de cannabis medicinal en un enfermo con cáncer avanzado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pavis H, Wilcock A. Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom. *BMJ*. 2001;323:484-5.
2. Bostwick JM. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:172-86.
3. Bowles DW, O'Bryant CL, Camidgea DR, Jimeno A. The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83:1-10.
4. Centeno C, Bruera E. El uso de cannabinoides en Medicina Paliativa. *Med Paliat*. 2002;9:103-4.
5. Davis M, Maida V, Daeninck P, Pergolizzi J. The emerging role of cannabinoid neuromodulators in symptom management. *Support Care Cancer*. 2007;15:63-71.
6. De Jong FA, Engels FK, Mathijssen RH, van Zuylen L, Verweij J. Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far? *J Clin Oncol*. 2005;23:2886-91.
7. Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med*. 2011;24:452-62.
8. Clark PA, Capuzzi K, Fick C. Medical marijuana: medical necessity versus political agenda. *Med Sci Monit*. 2011;17:249-61.
9. Engels FK, de Jong FA, Mathijssen RH, Erkens JA, Herings RM, Verweij J. Medicinal cannabis in oncology. *Eur J Cancer*. 2007;43:2638-44.
10. Goulle JP, Sausseureau E, Lacroix C. Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics. *Ann Pharm Fr*. 2008;66:232-44.
11. Comeau P. New dosage limits for medical marijuana: but where's the science? *CMAJ*. 2007;177:556-7.
12. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352:1611-6.
13. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manage*. 2008;4:245-59.
14. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e536.
15. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008;178:1669-78.
16. Porta Sales J, Schoenenberger Arnaiz JA. Cannabinoides, ¿mito o realidad científica? *Med Paliat*. 2002;9:129-33.
17. Rubiales AS, del Valle ML, Hernansanz S, Gómez L, Gutiérrez C, Flores LA. Superar las limitaciones de la investigación clínica en Medicina Paliativa. *Med Paliat*. 2005;12:30-8.
18. 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;323:1-6.
19. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009;10:1353-68.
20. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-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;39:167-79.
21. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy. A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68:515-21.

22. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:672–80.
23. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182:694–701.
24. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:844–51.
25. Forder PM, Gebiski VJ, Keech AC. Allocation concealment and blinding: when ignorance is bliss. *MJA*. 2005;182:87–9.
26. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:735–44.
27. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189–98.
28. Tramèr 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;323:1–8.
29. Machado Rocha FC, Stéfano SC, de Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2008;17:431–43.
30. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:85–95.
31. Villegas R. Utilidad terapéutica del cannabis. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2005.
32. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:533–43.
33. Walsh D, Kirkova J, Davis MP. The efficacy and tolerability of long-term use of dronabinol in cancer-related anorexia: a case series. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30:493–5.
34. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group 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;24:3394–400.
35. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22:2086–93.
36. Jatoti A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol*. 2002;20:567–73.
37. Mechoulam R. Cannabis - a valuable drug that deserves better treatment. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:107–9.
38. Thornton H, Baum M. Ethics of clinical trials: the forbidden fruit phenomena. *Breast*. 1996;5:1–4.
39. Sanz Ortiz J, Cara Terribas C. Cannabis y sus derivados sintéticos. ¿Pueden ser beneficiosos en medicina? *Med Paliat*. 2002;9:120–8.
40. Okie S. Medical marijuana and the Supreme Court. *N Engl J Med*. 2005;353:648–51.
41. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:413–30.
42. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol*. 2005;6:35–42.
43. Tascilar M, de Jong FA, Verweij J, Mathijssen RH. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist*. 2006;11:732–41.
44. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136:817–25.
45. Bailar JC. The powerful placebo and the Wizard of Oz. *N Engl J Med*. 2001;344:1630–2.
46. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565–90.
47. Grelotti DJ, Kaptchuk TJ. Placebo by proxy. *BMJ*. 2011;343:d4345.
48. Vallance AK. Something out of nothing: the placebo effect. *APT*. 2006;12:287–96.
49. Centeno C, Noguera A, López B, Carvajal A. Algunos instrumentos de evaluación utilizados en Cuidados Paliativos (I): el cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS). *Med Paliat*. 2004;11:239–45.
50. De la Cruz M, Hui D, Parsons HA, Bruera E. Placebo and nocebo effects in randomized double-blind clinical trials of agents for the therapy for fatigue in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2010;116:766–74.
51. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344:1594–602.
52. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe sobre Alcohol. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
53. De la Villa Moral Jiménez M, Ovejero Bernal A, Sirvent Ruiz C, Rodríguez Díaz FJ, Pastor Martín J. Efectos diferenciales sobre las actitudes ante la experimentación con alcohol y la percepción de riesgo en adolescentes españoles consumidores de cannabis y alcohol. *Salud Ment*. 2009;32:125–38.
54. Postigo Solana E. Principio de autonomía. En: Simón Vázquez C, editor. Nuevo diccionario de bioética. 2.ª ed Burgos: Editorial Monte Carmelo; 2012. p. 112–8.