



UNIVERSITAT JAUME I-GRADO EN MEDICINA

**USO DEL CANNABIS
MEDICINAL EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS AVANZADOS
CON FINES PALIATIVOS:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TRABAJO FINAL DE GRADO 2021-2022

**Autora: Providencia Alonso Morillas
Tutora: Mónica Albert Coll**

**Centro y departamento: Unidad de
hospitalización a domicilio del Hospital
Universitario y Politécnico de La Fe**



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

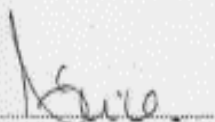
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: USO DEL CANNABIS MEDICINAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS AVANZADOS CON FINES PALIATIVOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

ALUMNO/A: PROVIDENCIA ALONSO MORILLAS

DNI: 46077890-N

PROFESOR/A TUTOR/A: MÓNICA ALBERT COLL

Fdo (Tutor/a): 

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
EXTENDED SUMMARY	5
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 OBJETIVO	11
1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	11
2. METODOLOGÍA	12
2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	12
2.1.1 Criterios de inclusión	12
2.1.2 Criterios de exclusión.....	12
2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	13
2.3 EXTRACCIÓN DE DATOS	14
2.4 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	15
2.5 EVALUACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA	16
3. RESULTADOS.....	17
3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	17
3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	19
3.2.1 Estudios experimentales	19
3.2.2 Estudios observacionales	20
3.3 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	22
3.3.1 Dolor	22
3.3.2 Alteraciones del sueño.....	25
3.3.3 Falta de apetito	27
3.3.4 Alteraciones del estado de ánimo	29
3.4 RIESGO DE SESGO Y VALORACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA	30
4. DISCUSIÓN.....	30
4.1 CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXO I – ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	39
ANEXO II – TABLAS DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	40
ANEXO III – EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA.....	45

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer es la principal causa de mortalidad en el mundo. Los avances científicos lo han convertido con frecuencia en enfermedad crónica, lo que implica la necesidad de recursos para garantizar un adecuado manejo de los pacientes. Las propiedades atribuidas a los cannabinoides los sitúan como posible opción terapéutica en aquellos pacientes con síntomas refractarios.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática para describir si el cannabis medicinal puede tener un efecto beneficioso sobre el dolor, las alteraciones del sueño, la falta de apetito y las alteraciones del estado de ánimo en pacientes oncológicos avanzados.

Métodos: Se recurrió a las bases de datos PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials, Tripdatabase, LILACS y Medline para la búsqueda de estudios en inglés o español con diseño tipo ensayo clínico u observacional prospectivo publicados entre 2011 y 2021 y que incluyeran a pacientes oncológicos avanzados con clínica refractaria que recurrieran a los cannabinoides. Se extrajeron los datos principales de los estudios incluidos y se valoró el riesgo de sesgo con las herramientas Cochrane y la calidad de la evidencia con el manual GRADE.

Resultados: Se incluyeron ocho estudios y en la mayoría se observó un efecto numéricamente beneficioso de los cannabinoides, encontrándose superioridad significativa solo en algunos de ellos para las variables dolor, alteraciones del sueño, falta de apetito y alteraciones del estado de ánimo. El riesgo de sesgo fue valorado de moderado a alto y la certeza de la evidencia de moderada a muy baja.

Conclusiones: El uso de cannabinoides con fines medicinales no puede considerarse beneficioso a partir de los estudios revisados por su falta de homogeneidad, el riesgo de sesgo y la calidad de su evidencia. Se requieren más investigaciones de alta calidad para apoyar la evidencia disponible.

Palabras clave: Cannabinoides, cannabis medicinal, cáncer, terapia paliativa, tratamiento sintomático.

ABSTRACT

Background: Cancer is the main cause of death worldwide. Scientific progress has made this pathology a frequently chronic disease, generating the need of resources that may help a correct management of these patients. The properties attributed to cannabinoids make them a possible therapeutic option in those patients with refractory symptoms.

Objectives: To conduct a systematic review to describe if medical cannabis may have any benefit in pain, sleep disruption, lack of appetite and mood disorders in advanced oncologic patients.

Methods: The following database were reviewed: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials, Tripdatabase, LILACS and Medline. Clinical trials and prospective observational studies published between 2011 and 2021 (both in English or Spanish) that included advanced oncologic patients with refractory symptoms that resorted to medical cannabis were selected. The main information contained in the included studies was evaluated and the risk of bias and the quality of evidence was assessed with Cochrane tools and the GRADE manual respectively.

Results: Eight studies were included and in most of them a numerically beneficial effect of cannabinoids was observed, finding statistical superiority of the outcomes of pain, sleep disruptions, lack of appetite and mood disorders in some of the analysed studies. The risk of bias was moderate to high, and the quality of evidence was moderate to very low.

Conclusions: Use of cannabinoids with medicinal purposes cannot be considered a beneficial approach on the basis of the reviewed studies because of the lack of homogeneity, the risk of bias and the quality of evidence. More high quality investigations are needed to support the existing evidence.

Keywords: Cannabinoids, medical cannabis, cancer, palliative therapy, symptomatic treatment.

EXTENDED SUMMARY

Introduction: Cancer is the main cause of death all over the world. Scientific progress in its diagnosis and treatment has allowed cancer to become a chronic disease. Thus, people with cancer require more resources and a multidisciplinary attention to accomplish a good quality of life related with their health.

Palliative medicine looks after the assessment and management of biopsychosocial symptoms along the course of chronic and progressive illness. More than a half of advanced cancer patients have refractory symptoms related with their pathology, and cannabis with medical intention may be useful by its theoretical properties.

Objectives: The aim of this study is performing a systematic review to describe if medical cannabis could have any benefit in pain, sleep disruption, loss of appetite and mood disorders in patients with an advanced oncologic process.

Methods: The following databases were reviewed: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials, Tripdatabase, LILACS and Medline. Applying the eligibility criteria, clinical trials and prospective observational studies published between 2011 and 2021 (both in English or Spanish language) that included patients older than eighteen years old with advanced cancer and refractory symptoms that resorted to medical cannabis were selected. Then, the main data extraction of the included studies was carried out, and different tables were made to plasm the information clearer.

After that, the risk of bias of the articles was assessed using Cochrane Rob 2 and ROBINS-I tools. Rob 2 for randomized clinical trials allows the classification of the studies in “low risk” of bias, “some concerns” about the risk of bias and “high risk” of bias. ROBINS-I for non-randomized clinical trials and prospective observational studies classifies the studies in low, moderate, serious and critical risk of bias. Both tools explore different domains through a list of questions.

The quality of the evidence was estimated using the 5th chapter of the GRADE handbook. This system is based on eight criteria that catalogue studies in high, moderate, low or very low evidence quality.

Results: Eight studies were included in this review: six experimental studies and two prospective observational studies. Of the seven studies that assessed cancer pain,

three found a significant benefit of using cannabinoids vs. placebo or baseline. Six publications evaluated sleep disruption and three found a significant improvement with cannabinoids compared with placebo or baseline. About appetite loss, five articles assessed this outcome and two of them established an advantage of using cannabinoids comparing with placebo or baseline. Mood disorders had a significant improvement with the administration of medical cannabis in two of the four studies that evaluated this setting. Many publications showed results numerically in favour of using cannabinoids to palliate the studied symptoms without detecting statistical signification.

The evaluation of the risk of bias in the included articles, performed by the previously described Cochrane tools, found a high risk for two randomized clinical trials and a serious risk for both prospective observational studies. The remaining studies had a moderate risk of bias. Quality of evidence by GRADE showed a moderate to low quality of the outcomes evaluated in the articles.

Discussion and conclusions: Nearly half of the publications obtained a favourable significant effect by using medical cannabis in the symptom relief through an improvement of the studied outcomes. It is important to emphasize that many studies showed numerically positive results of using cannabinoids to palliate the studied symptoms without statistical signification. This could be related to the design of the studies, the withdrawals and the lack of control group, the small samples size and the short duration of the exposition in some of the studies.

The lack of homogeneity of results in the studied articles plus their risk of bias and quality of evidence forces us to question their validity.

Comparing this information with the information searched in other systematic reviews, it seems that the obtained results were alike and their differences may be explained by the inclusion of different outcomes or articles in the present review.

Cancer patients need responses to their doubts about the usefulness of medical cannabis for relieving refractory symptoms. Most of the substances evaluated in the included studies are not approved in Spain, and more studies are needed about the alternative preparations that are mostly consumed by patients.

Future high quality investigations assessing cannabinoids efficacy as palliative therapy in patients with advanced cancer are required for increasing the available evidence, in order to allow health professionals giving evidence-based recommendations.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la causa principal de fallecimiento a nivel mundial, registrándose en el año 2020 cerca de 10 millones de defunciones. La frecuencia de las diferentes neoplasias malignas varía según la geografía encabezando la lista a nivel global las de mama (2.26 millones de casos) y pulmón (2.21 millones de casos). Por otro lado las que mayores cifras de mortalidad asociaron fueron las de pulmón (1.8 millones de defunciones) y las colorrectales (916000 defunciones) (1). Los avances en la investigación y tratamientos han logrado disminuir la tasa de mortalidad por cáncer en comparación con la incidencia, consiguiendo de este modo una disminución promedio del 1.5% en los índices generales de mortalidad por cáncer de 2001 a 2017 (2,3).

El estudio incesante en búsqueda de métodos de diagnóstico precoz y tratamientos para mejorar las cifras de mortalidad ha permitido aumentar la esperanza de vida de los pacientes oncológicos, pudiéndose considerar en muchos casos el cáncer una enfermedad crónica. En este contexto un problema frecuente al que se enfrentan pacientes y profesionales es el control de síntomas, lo que hace imprescindible un abordaje multidisciplinar destacando los cuidados paliativos, orientados a ofrecer una atención individualizada y mejor calidad de vida a los pacientes (4,5).

Los cuidados paliativos persiguen la evaluación y el manejo de los síntomas biopsicosociales a lo largo del curso de enfermedades crónicas y progresivas, fundamentalmente en sus estadios avanzados y terminales (6). Más de la mitad de los pacientes oncológicos avanzados presentan de 6 a 11 síntomas asociados a su enfermedad, siendo de los más frecuentes la astenia, la fatiga, la falta de apetito, el dolor, el insomnio, la depresión y la ansiedad (5,7). Mucha de esta clínica se alivia de manera efectiva mediante una atención paliativa adecuada, sin embargo en función de la intensidad inicial y de la progresión de la enfermedad, algunos síntomas pueden ser refractarios o no verse adecuadamente aliviados con las vías de abordaje convencionales (5,7–9). Esto último lleva a pacientes y facultativos a la búsqueda de medidas holísticas o sin indicación en ficha técnica para conseguir mitigar la clínica.

La planta del cannabis (*Cannabis sativa* L.) se ha usado con fines medicinales desde hace miles de años. Produce unas resinas llamadas cannabinoides y los principales son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), que junto a sus terpenos y flavonoides tienen efectos en el sistema endocannabinoide (10–13).

El THC es el responsable de los efectos psicoactivos del cannabis y, además, se han descrito efectos antiinflamatorios y analgésicos, estimulantes del apetito y propiedades antieméticas. El CBD regula la euforia producida por el THC y se le atribuyen propiedades neuroprotectoras, antipsicóticas, anticáncer y antidiabéticas entre otras (12,14).

Es importante diferenciar entre endocannabinoide, fitocannabinoide y cannabinoide sintético. Los endocannabinoides son producidos por prácticamente todos los organismos del reino animal, los fitocannabinoides son los que se encuentran en la planta *Cannabis sativa* y los cannabinoides sintéticos son compuestos producidos en un laboratorio. Todos ellos se ven englobados bajo el término cannabinoide y tienen en común su capacidad de actuar en el sistema endocannabinoide (15).

La función primordial del sistema endocannabinoide es regular la homeostasis corporal. Tiene implicación en múltiples funciones neuronales como el aprendizaje y la memoria, la emoción, las conductas adictivas, la alimentación y metabolismo, el dolor y la neuroprotección. Asimismo, se ha descrito su participación en la regulación de procesos cardiovasculares e inmunológicos (15).

Existen interacciones entre el sistema endocannabinoide y diversos neurotransmisores y neuromoduladores lo que justifica los múltiples efectos de los cannabinoides. (15). Se han identificado fundamentalmente dos receptores como responsables de los efectos de los cannabinoides en el organismo: CB1 y CB2 (16).

- Los receptores CB1 se encuentran en el sistema nervioso central sobre todo en áreas relacionadas con la transmisión y modulación del dolor, en los ganglios basales, el hipocampo, el córtex y el cerebelo. También se encuentra en menor medida en tejidos periféricos (15,17).
- Los receptores CB2 se expresan en células y tejidos del sistema inmune y en menor medida en el sistema nervioso (11,17).

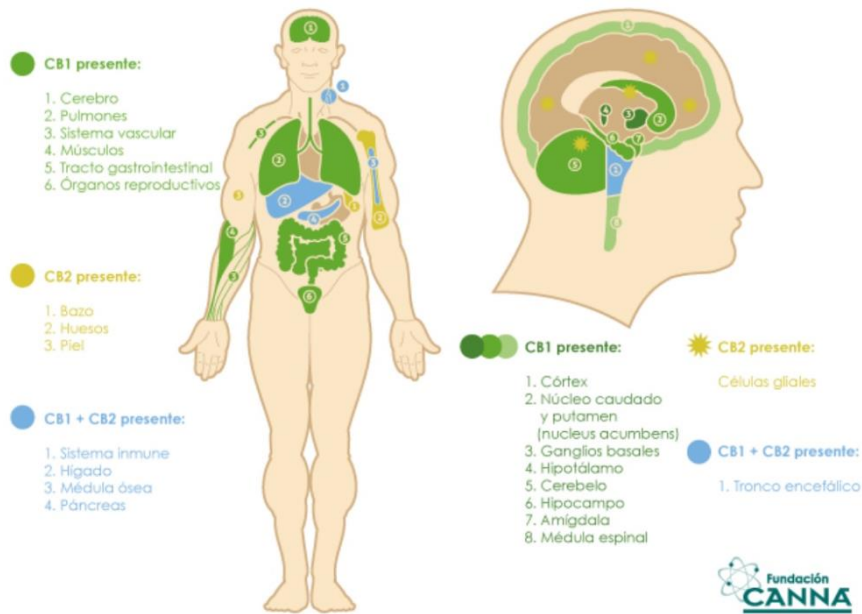


Figura 1 Distribución corporal de los receptores del sistema endocannabinoide. Fuente: Fundación CANNA. El sistema endocannabinoide. [Internet]. 2012 [citado 29 abril 2022]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>

La disposición en el sistema nervioso central de los receptores CB1 es responsable de acciones farmacológicas de los cannabinoides como las relacionadas con la locomoción, el aprendizaje, la memoria y sus efectos psicotrópicos, entre otras (15).

La presencia de receptores CB1 y CB2 en el sistema inmune justifica los efectos de inmunomodulación que se atribuyen a los cannabinoides y su distribución por órganos relacionados con la absorción de nutrientes y su metabolismo se relaciona con su papel en la regulación del equilibrio energético (15).

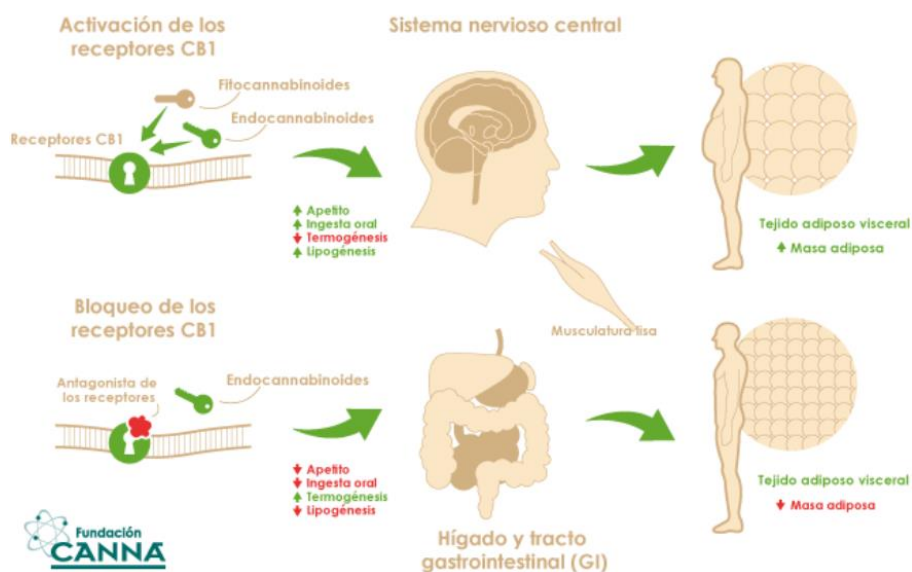


Figura 2 Efectos de los cannabinoides en el organismo. Fuente: Fundación CANNA. El sistema endocannabinoide [Internet]. 2012 [citado 29 abril 2022]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>

En vista de los efectos teóricos que se le atribuyen al cannabis, se entiende el interés creciente de personal sanitario y pacientes por sus componentes; sin embargo, la falta de estudios de alta fiabilidad y la historia del cannabis con uso recreativo dificultan establecer recomendaciones fundamentadas sobre su aplicación medicinal.

Este estudio surge como necesidad de dar respuesta a las cuestiones que presentan los pacientes oncológicos avanzados sobre el uso del cannabis medicinal para paliar sus síntomas residuales y a la obligación como profesionales sanitarios de ofrecer una información fundamentada en la evidencia más reciente y sin sesgos debidos a creencias personales. En concreto, trata de esclarecer el papel que pueden tener estos compuestos en el manejo del dolor, las alteraciones anímicas tales como ansiedad y depresión, las alteraciones del sueño y el apetito relacionados con el cáncer en sus estadios más avanzados, donde los objetivos terapéuticos se centran en garantizar una buena calidad de vida y no en la curación de la enfermedad.

1.1 OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo de final de grado es realizar una revisión sistemática de la evidencia científica más reciente para describir si el cannabis medicinal puede tener un efecto beneficioso sobre el dolor, las alteraciones del sueño, la falta de apetito y las alteraciones del estado de ánimo en pacientes oncológicos avanzados.

1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Tiene el cannabis medicinal un efecto beneficioso sobre el dolor crónico en pacientes oncológicos avanzados?
- ¿Tiene el cannabis medicinal un efecto beneficioso sobre las alteraciones del sueño en pacientes oncológicos avanzados?
- ¿Tiene el cannabis medicinal un efecto beneficioso sobre la falta de apetito en pacientes oncológicos avanzados?
- ¿Tiene el cannabis medicinal un efecto beneficioso sobre las alteraciones del estado de ánimo como son la ansiedad y depresión en pacientes oncológicos avanzados?

2. METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión sistemática de información comprendida entre los años 2011 y 2021 con el objetivo de encontrar estudios observacionales prospectivos y ensayos clínicos sobre el uso del cannabis y sus derivados con fines paliativos en pacientes oncológicos avanzados, centrándose en la clínica de dolor, alteraciones del sueño y anímicas y la falta de apetito. Se llevó a cabo siguiendo las indicaciones de la declaración PRISMA (18).

2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

2.1.1 Criterios de inclusión

- Estudios que incluyen a pacientes oncológicos avanzados mayores de edad que recurren al cannabis medicinal con el objetivo de paliar la clínica que presentan secundaria a su patología o a los tratamientos de la misma.
- Estudios que valoren los síntomas de interés para la revisión: dolor, alteraciones del sueño, alteraciones anímicas y apetito.
- Estudios publicados entre los años 2011 y 2021.
- Estudios realizados en humanos.
- Idioma de las publicaciones en inglés o español.
- Diseño de los estudios: estudios experimentales tipo ensayo clínico y estudios observacionales prospectivos.

2.1.2 Criterios de exclusión

- Estudios realizados sobre población exclusivamente no oncológica.
- Estudios realizados en población pediátrica.
- Uso de fármacos cannabinoides prescritos para indicaciones terapéuticas aprobadas en España.

- Estudios en los que se mida el efecto de los cannabinoides de manera conjunta con otra terapia con el mismo fin paliativo.

2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La obtención de los artículos se llevó a cabo por la autora entre diciembre de 2021 y enero de 2022 mediante una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Pubmed, Cochrane Library, ClinicalTrials, Tripdatabase, LILACS y Medline.

En PubMed se hizo una búsqueda avanzada utilizando los siguientes términos MeSH: “Medical Marijuana”, “Neoplasms”, “Palliative care”, “palliative therapy”, “palliative treatment”. Se adicionaron términos por su aparición en el título/resumen de los textos: “cannabis”, “cannabidiol”, “tetrahydrocannabinol”, “medical cannabis”, “cannabinoids”, “cancer”, “oncological patients”, “advanced cancer”, “cancer patients”, “symptoms control”. Para combinar todos ellos se utilizaron los operadores booleanos [AND] y [OR].

En Cochrane Library, ClinicalTrials, Tripdatabase, LILACS y Medline se utilizaron los términos análogos a la búsqueda de PubMed, centrados en los mismos tres bloques de estudio: cannabis, cáncer y cuidados paliativos, pero adaptados a las características metodológicas de búsqueda de cada base de datos. Todas las estrategias de búsqueda se encuentran detalladas en el ANEXO I.

Con los resultados de las búsquedas se llevó a cabo una selección de las publicaciones que finalmente se han incluido en la revisión. Se realizó una comparación manual de los resultados de las búsquedas para eliminar los artículos duplicados. Posteriormente, se cribaron los estudios en función de si cumplían alguna de las siguientes características:

- Publicados antes de 2011.
- Idioma de publicación diferente al inglés o español.
- Realizados con población pediátrica.
- Diseño inadecuado (diferente a ensayo clínico o estudio observacional).

A continuación, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos para descartar aquellos que no fueran de interés. Tras ello, se analizó si los estudios

resultantes cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión y también se descartaron artículos por otros motivos: estar incompletos o presentar información insuficiente sobre los efectos de los cannabinoides.

Por último, se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de la revisión de las referencias de los estudios más recientes.

Todo el proceso de selección de artículos se sintetizó mediante la realización de un diagrama de flujo que se encuentra en el apartado de resultados (figura 3).

2.3 EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos de las publicaciones incluidas en la revisión se sintetizaron en tablas donde se plasman sus características más relevantes y los resultados de interés.

Se diseñaron dos modelos de tabla. Uno tiene el objetivo de reflejar las características generales de los estudios y el otro está enfocado a plasmar los resultados de los mismos.

En las tablas de características generales se incluye la siguiente información:

- Estudio: autores y año de publicación.
- Diseño: diseño epidemiológico utilizado.
- Objetivo del estudio.
- Muestra: tamaño muestral y características de la misma.
- Intervención/exposición: grupos diferenciados en los estudios según el tratamiento que reciben o pre y post-tratamiento.
- Duración: tiempo desde el inicio del estudio hasta la evaluación final de los resultados.
- Síntomas: los síntomas valorados de interés para la presente revisión de los que se pueden extraer información a partir de cada estudio.
- Riesgo de sesgo.

Las tablas de resultados incluyen los siguientes ítems:

- Estudio: autores y año de publicación.

- Herramienta de evaluación: cuestionario o escala que se ha utilizado para valorar la clínica de la muestra en los estudios. En la mayor parte se utilizó una escala numérica de 11 puntos (Numerical Rating Scale (NRS)). Otros instrumentos de valoración empleados fueron la Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), escalas numéricas con un baremo de 0 a 4 puntos, una escala analógica visual de la percepción de falta de apetito, la Satiety Labeled Intensity Magnitude (SLIMS) score, escalas Likert y cuestionarios funcionales EORTC-QLQ.
- Outcome: aquello que se mide en los diferentes estudios.
- Medida: breve explicación de qué representan los datos de los resultados de cada estudio. Diferencia de medias de puntuación, comparación de % de pacientes con puntuación determinada pre y post-tratamiento, entre otros.
- Resultados: síntesis numérica de los hallazgos de interés encontrados en cada estudio.

De este modo, se construyeron un total de seis tablas, dos de características generales divididas según el tipo de diseño utilizado (experimental u observacional) y cuatro de los resultados en función del síntoma valorado.

2.4 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión se realizó en base a las directrices del Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones 6.3 (19), con el objetivo de evitar una interpretación inadecuada de los resultados.

Se utilizaron dos herramientas diferentes en función del diseño de los estudios: Rob 2 para los ensayos clínicos aleatorizados y ROBINS-I para los ensayos clínicos no aleatorizados y estudios observacionales prospectivos.

Ambas herramientas se centran en valorar unos dominios a partir de su asociación a preguntas sobre los estudios que se pueden responder con las siguientes opciones: “yes”, “probably yes”, “probably no”, “no” y “no information”. Según las respuestas obtenidas se clasifica al estudio en función de su riesgo de sesgo.

A través de la herramienta Rob 2 para ensayos clínicos randomizados se valoraron cinco dominios en los ensayos clínicos aleatorizados: el proceso de randomización, las desviaciones con respecto a las intervenciones previstas, los datos de resultados incompletos, la medición de los resultados y la notificación selectiva de los mismos. Según las respuestas obtenidas para estos dominios se clasificó a los estudios en bajo riesgo de sesgo, riesgo intermedio (“some concerns”) o alto riesgo de sesgo.

La herramienta ROBINS-1 para ensayos clínicos no randomizados y para estudios observacionales prospectivos evaluó el riesgo de sesgo a partir de los siguientes dominios: confusores, sesgo de selección, sesgo de clasificación, sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultados incompletos, medición de los resultados y notificación selectiva de los mismos. A partir de las respuestas obtenidas para estos dominios se clasificó a los estudios en bajo, moderado, grave, crítico riesgo de sesgo o sin información.

Posteriormente se realizaron dos tablas para plasmar los resultados de la valoración del riesgo de sesgo con mayor claridad (ANEXO III).

2.5 EVALUACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Con el objetivo de valorar la certeza de la evidencia de los estudios incluidos en la presente revisión se utilizó el capítulo 5 del manual GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (20). Este sistema se basa en ocho criterios, de los cuales cinco tienen la capacidad de disminuir el grado de evidencia (riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados de los estudios, incertidumbre de la evidencia, imprecisión y sesgos de publicación) y tres tienen la capacidad de aumentarlo (magnitud del efecto importante, gradiente dosis-respuesta relevante e impacto de las variables de confusión plausibles). Mediante la valoración de los diferentes criterios se clasificó a los estudios en calidad de evidencia alta, moderada, baja o muy baja.

Para su representación se formularon tablas con el grado de evidencia de los estudios para cada uno de sus outcomes de interés (ANEXO III).

3. RESULTADOS

3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El proceso de selección de los artículos revisados se encuentra reflejado en un diagrama de flujo (figura 3).

Siguiendo la estrategia de búsqueda detallada en el apartado 2 de metodología se obtuvieron 207 artículos a partir de las bases de datos: 73 de PubMed, 12 de Cochrane Library, 20 de ClinicalTrials, 64 de Tripdatabase, 35 de LILACS y 3 de Medline. Además, a través de la búsqueda manual se obtuvieron otros 4 artículos. De los 211 estudios resultantes se pudieron descartar 46 por duplicidad, quedando un total de 165. Posteriormente, se descartaron los publicados antes del año 2011, aquellos cuyo idioma no fuera el inglés o español, los realizados con población pediátrica y los que tenían un diseño inadecuado, quedando así 67 publicaciones. Con la revisión de los títulos y resúmenes se pudieron descartar 38 estudios y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se eliminaron 2 artículos más. Por último, se excluyeron 19 publicaciones por estar incompletas y por información insuficiente sobre los efectos de los cannabinoides. Tras este proceso, se obtuvieron los 8 estudios incluidos en la revisión.

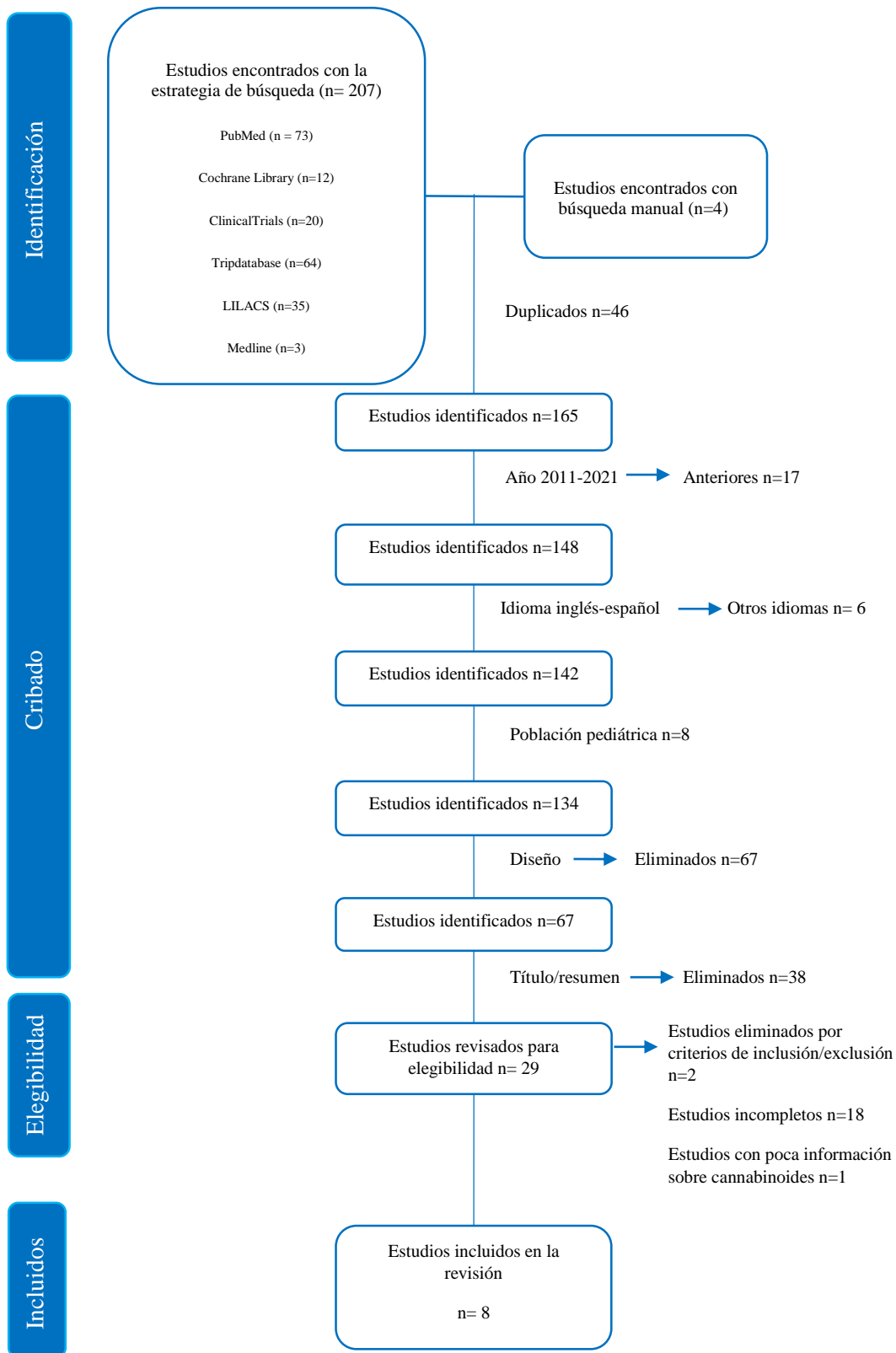


Figura 3 Diagrama de flujo de la selección de artículos.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las características principales de los 8 estudios seleccionados para la presente revisión se encuentran sintetizadas en dos tablas: una destinada a los estudios experimentales (tabla 1) y otra a los estudios observacionales (tabla 2).

3.2.1 Estudios experimentales

Se incluyeron un total de seis estudios experimentales (21–26), sin embargo uno de ellos recogía en su interior dos ensayos clínicos muy similares tanto en diseño como en objetivos (23). En consecuencia, la revisión consta de un total de siete ensayos clínicos.

Respecto al diseño, cinco fueron ensayos clínicos randomizados doble ciego controlados con grupo placebo, uno fue un ensayo clínico randomizado doble ciego con grupos paralelos y el restante un ensayo piloto no randomizado sin ocultación con dos grupos.

Todos los estudios tienen en común que su muestra estuvo formada por adultos con cáncer en un estadio avanzado y clínica refractaria. El tamaño muestral, por su parte, difirió mucho entre ellos, con un rango que va desde 21 sujetos hasta 399.

Respecto al tipo de intervención realizada, en cuatro de los ensayos se comparó la utilización de un spray de administración oromucosa compuesto por extractos de la planta Cannabis Sativa L. de THC y CBD en proporción 1:1 (nabiximols) con el grupo al que se le suministró placebo. Tres utilizaron la misma pauta de administración: 1 spray al día autotitulado hasta alcanzar un máximo de 10 espráis al día (23,24); mientras que en el otro se estratificó a los pacientes en tres grupos de dosificación: baja, intermedia y alta, con un rango de 1-4 espráis por día, 6-10 espráis por día y 11-16 espráis por día respectivamente (22). Por otro lado, dos de los estudios compararon la utilización de análogos sintéticos del THC (dronabinol y nabilona) con el placebo utilizando pautas de administración diferentes entre ellos (21,25). En el estudio restante se dividió en dos grupos a los pacientes a partir de la decisión consensuada con el profesional sanitario de consumir aceite con extracto de THC o aceite con extracto de CBD y se permitió la autotitulación de la dosis hasta un máximo de 30 mg al día en el THC y 600 mg al día en el CBD para después realizar una comparación con el conjunto de la muestra antes de la intervención (26).

La duración de los ensayos osciló entre las 8 y 10 semanas, a excepción de dos de ellos con duración de 22 y 28 días.

El síntoma asociado a procesos oncológicos avanzados más frecuentemente valorado fue el dolor, estando presente en seis ensayos. A este, le siguen las alteraciones del sueño (evaluado en cinco de siete), el apetito (evaluado en tres de siete) y por último las alteraciones del estado de ánimo (evaluado en dos de siete).

3.2.2 Estudios observacionales

Un total de dos estudios observacionales fueron incluidos (27,28). Ambos consistieron en un análisis prospectivo de la evolución de los pacientes autorizados para consumir cannabis medicinal.

Los dos estudios comparten que su muestra estuvo formada por pacientes con síntomas asociados a cáncer avanzado. En uno de ellos se incluyó exclusivamente a pacientes adultos, en el otro 37 de 2970 fueron menores de 18 años, pero dado que solo se trataba de una pequeña proporción de la muestra se decidió incluirlo en la revisión. El tamaño muestral fue diferente entre los estudios incluyendo a 211 pacientes y a 2970.

El balance de los efectos del cannabis medicinal se realizó mediante la comparación de los datos reportados por los pacientes antes de su administración y al final del seguimiento.

El estudio con mayor duración estuvo activo durante un periodo de 2 años, mientras que el otro lo estuvo 8 semanas.

La clínica asociada a enfermedad oncológica avanzada de interés se valoró en ambos estudios.

Tabla 1 Características de los estudios experimentales

Estudio	Diseño	Objetivo	Muestra	Intervención	Duración	Síntomas	Riesgo de sesgo
T.Brisbois, I. de Kock, S.Watanabe et al (2011)	Ensayo piloto randomizado, doble ciego, controlado con placebo	Determinar el potencial terapéutico del THC en la mejora del comportamiento frente a la ingesta de alimentos en pacientes con cáncer y alteraciones quimiosensoriales asociadas.	n=46; Adultos con cáncer avanzado con falta de apetito o alteraciones quimiosensoriales	Dronabinol (THC) cápsulas vía oral 2.5 mg/d con autotitulación ascendente máx 20 mg/d Placebo	22 días	Apetito	Riesgo alto
R.Portenoy, E. Ganase-Moran, S. Allende et al (2012)	Ensayo randomizado, doble ciego con grupos paralelos.	Obtener información sobre la respuesta en la analgesia y la seguridad dosis-dependiente en población con enfermedad médica y dolor que no se consiguiera controlar adecuadamente con opioides.	n=560; Adultos con cáncer avanzado y dolor crónico asociado refractario a terapia optimizada con opioides	Nabiximols spray (THC:CBD) I: 1-4 espráis/d; 2: 6-10 espráis/d; 3: 11-16 espráis/d Placebo	65 días (9 semanas)	Dolor Alteraciones del sueño	Riesgo intermedio
M.Fallon, E.Alber Lux, R.McQuade et al (2017)	2 ensayos randomizados, doble ciego controlados con grupo placebo.	Evaluar la eficacia del nabiximols como terapia analgésica adyuvante en pacientes con cáncer avanzado y dolor crónico no aliviado con terapia opioide optimizada	Ensayo 1 n= 399; Ensayo 2 n=206 Adultos con cáncer avanzado y dolor crónico refractario a terapia optimizada con opioides	Nabiximols (THC:CBD) 1 espray/día autotitulado hasta máx 10 espráis/d Placebo	Ensayo 1: 64 días (9.14 semanas) Ensayo 2: 78 días (11.14 semanas)	Dolor Alteraciones del sueño	Riesgo intermedio
A. Lichtman, E. Lux, R. McQuade et al (2018)	Ensayo randomizado doble ciego controlado con placebo	Evaluar el nabiximols como terapia adyuvante en pacientes con cáncer avanzado y dolor crónico no aliviado con terapia con opioides optimizada.	n=397; Adultos con cáncer avanzado y dolor crónico asociado refractario a terapia optimizada con opioides	Nabiximols (THC:CBD) 1 espray/día autotitulado hasta máx 10 espráis/d Placebo	64 días (9.14 semanas)	Dolor Alteraciones del sueño	Riesgo intermedio
J. Turcott, M. del Rocio Guillen Nuñez, D. Flores-Estrada, L.F. Oñate-Ocaña, Z.L. Zatarain-Barrón, F. Barrón, O. Arrieta (2018)	Ensayo piloto randomizado doble ciego controlado con placebo	Evaluar el efecto de la nabilona en comparación con el placebo en pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados de anorexia por la AC/S de la herramienta F.A.A.C.T (Functional Assessment of Anorexia Cachexia Therapy)	n= 47; Pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas en estado avanzado diagnosticados de anorexia según la AC/S (herramienta F.A.A.C.T)	Nabilona (THC) 0.5 mg/d 2 semanas seguido de un incremento de 1 mg/d durante 6 semanas Placebo	56 días (8 semanas)	Apetito Dolor Alteraciones del sueño Alteraciones del estado de ánimo	Riesgo alto
P. Good, R. Greer, G. Hugget et al (2020)	Ensayo piloto sin ocultación con dos grupos.	Determinar si es factible el uso de medidas de carga global de síntomas para evaluar al cannabis medicinal, determinar la dosis media tolerada de cannabidiol y tetrahidrocannabinol y documentar los efectos adversos	n=21; Adultos ≥25 años con cáncer en estado avanzado y síntomas relacionados con el mismo	Solución acetosa vía oral de CBD (100mg/mL) titulación de 50 mg/d a máx 600mg/d Solución acetosa vía oral de THC (10mg/mL) con titulación de 2.5 mg/d a máx 30 mg/d Muestra preintervención	28 días	Apetito Dolor Alteraciones del estado de ánimo	Riesgo grave

AC/S: Anorexia Cachexia scale; F.A.A.C.T: Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment

Tabla 2 Características de los estudios observacionales.

Estudio	Diseño	Objetivo	Muestra	Exposición	Duración	Síntomas	Riesgo de sesgo
G.Bar-Sela, M.Vorob eichik, S.Drawsh eh et al. (2013)	Estudio observacional prospectivo (antes-después)	Evaluar las ventajas y efectos secundarios del uso de cannabis por parte de los pacientes oncológicos	n=211 Pacientes con cáncer avanzado y síntomas asociados autorizados para tomar cannabis medicinal.	Cannabis medicinal (sin distinción) Pretratamiento	8 semanas	Apetito Dolor Alteraciones del sueño Alteraciones del estado de ánimo	Riesgo grave
L. Bar-Lev Schleider, R. Mechoulam, V.Lederman et al. (2018)	Estudio observacional prospectivo (antes-después)	Caracterizar la epidemiología de los pacientes que reciben cannabis medicinal como tratamiento y describir su seguridad y eficacia como terapia	n=2970 Pacientes con cáncer avanzado y síntomas asociados autorizados para tomar cannabis medicinal.	Cannabis medicinal (sin distinción) Pretratamiento	2 años	Apetito Dolor Alteraciones del sueño Alteraciones del estado de ánimo	Riesgo grave

3.3 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Tras sintetizar las características principales de los estudios incluidos se procedió a la extracción de sus resultados. Éstos se describieron por separado en función de la variable estudiada: dolor, alteraciones del sueño, falta de apetito y alteraciones anímicas. Además, se realizaron cuatro tablas de apoyo (una por variable) para facilitar su comprensión que se encuentran en el ANEXO II.

3.3.1 Dolor

Un total de siete de las publicaciones estudiaron el efecto de los cannabinoídes sobre el dolor de los pacientes con enfermedad oncológica evolucionada (22–28).

Para valorarlo la mayoría utilizaron escalas numéricas (Numerical Rating Scale (NRS)) con un rango de puntuación de 0 a 10 donde 0 implicaba la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable. Dos de los estudios utilizaron otras herramientas para medir el dolor: una escala numérica donde la valoración iba de 0-4 puntos, en la que 0 significaba la ausencia de clínica, 1-2 puntos síntomas mínimos y 3-4 puntos severa perturbación de la vida diaria (27); y dos cuestionarios de valoración de calidad de vida (25).

En cuatro de los ensayos clínicos cuyos resultados se describen en los próximos párrafos (22–24), se evaluó a través de las escalas numéricas de 11 puntos (baremo de 0 a 10 puntos) el promedio de dolor diario y el peor dolor diario reportado por los pacientes por teléfono mediante un sistema de respuesta de voz interactivo. A partir de ellos se

calculó mediante diferencia de medias de puntuación los resultados principales y secundarios de cada uno.

R. Portenoy et al (2012) determinaron como outcome principal la respuesta en el estado del dolor, definida como una reducción igual o mayor al 30% en la media de puntuación del promedio de dolor de la escala NRS durante los tres últimos días de la quinta semana en relación con la media de puntuación durante los tres días iniciales. Se siguió de una comparación de la proporción de los pacientes que alcanzaron la respuesta en el estado del dolor en los tres grupos de intervención con diferente dosificación y el placebo. Los outcomes secundarios de este estudio en relación con la variable dolor fueron el cambio en la media de puntuación del dolor promedio y del peor dolor diario. El conjunto del grupo nabiximols presentó en la mayoría de los resultados superioridad numérica con respecto al placebo. Respecto al outcome primario, se encontraron diferencias numéricas favorables al grupo intervención de dosis baja e intermedia (1-4 espráis por día y 6-10 espráis por día) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos ($p>0.05$). En los outcomes secundarios, cuando se cotejaron los grupos de intervención en conjunto con el placebo se observó una superioridad estadísticamente significativa de la intervención en el cambio del peor dolor diario ($p=0.047$). La comparación de forma estratificada por dosis del grupo nabiximols con el placebo destacó una superioridad estadísticamente significativa de la dosis baja de intervención en la diferencia de la media de la puntuación del dolor promedio ($p=0.006$) y del peor dolor diario ($p=0.011$). En el grupo de dosificación intermedia y alta se observó una superioridad numérica en los mismos resultados en comparación con el placebo sin tener en este caso significación estadística.

El ensayo 1 de M. Fallon et al (2017) y A. Lichtman et al (2018) tuvieron como outcome principal el porcentaje de mejora en la puntuación de la escala del dolor promedio NRS desde el inicio hasta el final del tratamiento. Se comparó el grupo intervención con el placebo, obteniendo como resultado en el análisis por intención de tratar (ITT) una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mejora de ambos grupos y destacando un resultado numérico a favor de la intervención únicamente en M. Lichtman et al ($p>0.05$). Entre los outcomes secundarios de estos ensayos se encontraba el cambio de la media de puntuación del dolor promedio diario y del peor dolor diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio, sin poder determinarse tampoco diferencias estadísticamente significativas entre el grupo

intervención y el placebo, aunque se pudo observar un resultado numérico favorable al grupo intervención en el análisis de medidas repetidas de modelo mixto (MMRM) del ensayo 1 de M. Fallon et al y en el análisis de MMRM y el de covarianza (ANCOVA) en A. Lichtman et al.

El ensayo 2 de M. Fallon et al (2017) tuvo como outcome principal el cambio de la media de puntuación del dolor promedio diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio. Se encontraron resultados numéricamente a favor del grupo intervención con respecto al placebo en los análisis MMRM y ANCOVA sin ser estadísticamente significativos ($p > 0.05$). Entre los outcomes secundarios de este estudio estaban el cambio de la media de puntuación del peor dolor diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio y el porcentaje de mejora de la puntuación del dolor promedio (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio. Se halló una diferencia numérica favorable al grupo intervención en ambos outcomes, siendo esta estadísticamente significativa únicamente en el análisis MMRM de la diferencia de la media de puntuación del peor dolor diario ($p = 0.004$).

J. Turcott et al (2018) valoraron el dolor a través del cuestionario funcional de calidad de vida EORTC-QLQ-C3 y EORTC-QLQ-LC30 (European Organization Quality of Life Questionnaires específicos para el cáncer y para el cáncer de pulmón) en el momento de inclusión, a las cuatro semanas y a las ocho semanas de la intervención. La comparación de la media de puntuación de dolor a las ocho semanas con respecto al inicio en el grupo nabilona y en el placebo mostró cambios positivos en ambos, siendo estadísticamente significativos en el grupo tratado con nabilona ($p = 0.016$) y no en el grupo placebo.

P. Good et al (2020) tuvieron como outcome secundario la dosis de THC y CBD considerada efectiva por el paciente y las escalas ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale) individual, total, física y emocional en los días de revisión médica. Mediante la utilización de la escala numérica de 0-10 puntos ESAS se observó una diferencia en la media de puntuación de dolor de la muestra tras 14 días de tratamiento con CBD o THC a favor de la intervención sin ser este resultado estadísticamente significativo.

Los dos estudios observacionales utilizaron escalas numéricas diferentes para medir el dolor. G. Bar-Sela et al (2013) utilizaron una escala numérica con un rango de 0 a 4 puntos. Se llevó a cabo una comparación del porcentaje de pacientes con una

puntuación de dolor de 1-2 y de 3-4 en la primera entrevista y en la última, observándose una reducción del 26% en el caso de los pacientes que presentaban inicialmente 3 o 4 puntos y un ligero aumento (3%) en los que presentaban 1 o 2 puntos. La significación estadística de estos resultados no está valorada de forma aislada, sino que se valoró en conjunto con los cambios de puntuación de todos los síntomas asociados al cáncer o a su tratamiento, encontrándose en este caso una mejora estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Se hizo así puesto que uno de los outcomes de este estudio fue el control de síntomas asociado al uso continuado del cannabis en la muestra. L. Bar-Lev Schleider et al. (2018) valoraron el dolor a partir de una escala numérica con un baremo de 0 a 10 puntos. El outcome principal del estudio fue el éxito del tratamiento a los seis meses, considerándose este como una mejora de moderada a significativa en la condición del paciente. Para la variable dolor en concreto, se midió el cambio en el porcentaje de pacientes con una puntuación en la escala de 8 a 10 puntos tras seis meses de tratamiento en comparación con el porcentaje al inicio, y se encontró una reducción estadísticamente significativa del mismo ($p < 0.001$).

3.3.2 Alteraciones del sueño

Seis de las publicaciones valoraron el efecto de los cannabinoides sobre las alteraciones del sueño que presentan los pacientes con enfermedad oncológica avanzada. (22–25,27,28). Se utilizaron escalas numéricas de 0-10 puntos (NRS) en la mayoría de estudios, excepto en G. Bar-Sela et al (2013), L. Bar-Lev Schleider et al (2018) y J. Turcott et al (2018), que emplearon una escala numérica de 0 a 4 puntos, una escala de calificación de Likert y los cuestionarios funcionales EORTC-QLQ, respectivamente.

R. Portenoy et al (2012) utilizaron la escala numérica de alteraciones del sueño diariamente al anochecer de forma telefónica y mediante un sistema de respuesta de voz interactivo para uno de sus outcomes secundarios: cambio en la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS). La combinación de los resultados del grupo de dosis intermedia y baja de nabiximols mostró superioridad estadísticamente significativa con respecto al grupo placebo ($p = 0.016$) y también lo hizo el conjunto de grupos tratados con nabiximols con respecto al grupo placebo ($p = 0.012$). Al estratificar la intervención por dosis recibida se observó una diferencia numérica a favor del nabiximols en los grupos de intervención con dosis baja y con dosis media, sin embargo, este resultado solo fue

estadísticamente significativo en el caso del grupo de dosis baja ($p=0.003$). Asimismo, no se encontraron diferencias en la puntuación de las alteraciones del sueño entre el grupo de dosis alta y el placebo.

Los dos ensayos de M. Fallon et al (2017) y A. Lichtman et al (2018) también utilizaron la escala numérica de alteraciones del sueño con baremo de puntuación de 0 a 10 de forma telefónica con un sistema de respuesta de voz interactivo diariamente para valorar el outcome secundario común en todos ellos: diferencia de la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS) con respecto al inicio. En el ensayo 2 de M. Fallon et al y A. Lichtman et al se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el grupo placebo a favor de la intervención en el análisis de MMRM y en los análisis MMRM y ANCOVA respectivamente. En cambio, en el ensayo 1 de M. Fallon et al se observaron diferencias numéricamente a favor del nabiximols en el análisis de MMRM sin ser estas significativas.

J. Turcott et al (2018) realizaron la evaluación de las alteraciones del sueño (insomnio) a través del cuestionario funcional de 0 a 100 puntos EORTC-QLQ-C3 y EORTC-QLQ-LC30 en el momento de inclusión, a las cuatro semanas y a las ocho semanas de la intervención. La comparación de la media de puntuación de esta variable tras 8 semanas de intervención con respecto al inicio en el grupo nabilona y en el placebo señaló una mejoría en el grupo con tratamiento activo estadísticamente significativa ($p=0.020$).

G. Bar-Sela et al (2013) valoraron las alteraciones del sueño utilizando una escala numérica de 0-4 puntos y se realizó una comparación del porcentaje de muestra con puntuación en las alteraciones de sueño de 1-2 y 3-4 en la primera entrevista y en la última. Se observó un descenso del 34% en el primer grupo y del 2% en el segundo, sin establecerse si estas diferencias fueron estadísticamente significativas, al igual que ocurría en este estudio en la variable dolor. Esto se debe que como ya se ha explicado anteriormente, uno de sus outcomes fue el control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra, por lo que se valoró el cambio de puntuación de todos estos síntomas en su conjunto, concluyendo que hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención ($p<0.001$).

L. Bar-Lev Schleider et al (2018) hicieron la evaluación de la calidad de vida a partir de unas escalas Likert con las opciones de respuesta “muy pobre”, “pobre”, “ni pobre ni

buena”, “buena” y “muy buena”, donde se incluyeron diferentes variables entre las que se encontraron las alteraciones del sueño. Se observó un incremento del 50.8% en el porcentaje de pacientes con buena calidad de vida tras seis meses de exposición estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Por su parte, el 87.5% de los pacientes que presentaban alteraciones del sueño en el momento de la sesión de admisión del estudio presentaron una mejoría o desaparición de las alteraciones del sueño tras seis meses de exposición al cannabis medicinal sin establecerse si este resultado tiene significación estadística a nivel individual.

3.3.3 Falta de apetito

La falta de apetito fue una variable estudiada en cinco de los estudios incluidos en esta revisión (21,25–28).

En T. Brisbois et al (2011) se utilizó la escala de apetito SLIM (Satiety Labeled Intensity Magnitude), en G. Bar-Sela et al (2013) una escala numérica con un rango de 0 a 4 puntos y en J. Turcott et al (2018) una escala analógica visual (VAS), mientras que en L. Bar-Lev Schleider et al (2018) y en P. Good et al (2020) se utilizaron escalas numéricas de 11 puntos (de 0 a 10).

T. Brisbois et al (2011) tuvieron como outcome secundario el cambio en la media de puntuación del promedio de apetito antes de la comida de la escala SLIM tras la intervención. La escala de apetito SLIM va desde la mayor saciedad imaginable, que puntúa 0 hasta el mayor hambre imaginable que otorga 100 puntos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de puntuación tras la intervención en el grupo THC con respecto al mismo grupo al inicio del estudio ($p = 0.03$) y también tras la intervención entre los grupos tratados con THC y con placebo ($p = 0.05$). Estos resultados indican un efecto favorable del tratamiento con THC en el incremento del apetito de los pacientes oncológicos avanzados.

En el estudio de J. Turcott et al (2018) un outcome fue la evaluación nutricional tras ocho semanas mediante la diferencia en la media de puntuación del apetito en la escala VAS desde el inicio hasta el final del tratamiento. Esta escala evalúa la percepción de falta de apetito por parte del paciente de 0 a 10 puntos, donde 0 implica tener mucho apetito y 10 estar completamente saciado. Como resultado se encontró una mejora

estadísticamente significativa en la puntuación de los pacientes tratados con nabilona ($p=0.006$). Sin embargo, cuando este resultado se comparó con el obtenido en el grupo placebo no se observó una diferencia significativa a favor del grupo intervención ($p=0.219$).

P. Good et al (2020) valoraron el apetito mediante la utilización de la escala numérica de 0-10 puntos ESAS con el objetivo de evaluar la dosis efectiva de cannabinoides para el alivio sintomático de los pacientes. No se encontró un cambio significativo en la escala ESAS tras la intervención. Con la valoración individual de los síntomas se observó una diferencia en la media de puntuación de apetito de toda la muestra tras 14 días de tratamiento con cannabinoides a favor de la intervención sin ser tampoco este resultado estadísticamente significativo.

G. Bar-Sela et al (2013) midieron la pérdida de apetito (anorexia) mediante una escala numérica con valores de puntuación de 0 a 4. Se realizó una comparación del porcentaje de los pacientes de la muestra con una puntuación de 1-2 y de 3-4 en la primera entrevista y en la segunda observándose una reducción en el porcentaje del 38% en el primer caso y un aumento del porcentaje un 2% en el segundo, sin conocerse la significación estadística de estos resultados. En cambio, la puntuación de todos los síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento, entre los cuales se encontraba la falta de apetito, sí que mostró una mejora significativa tras la exposición con cannabinoides ($p<0.001$)

L. Bar-Lev Schleider et al (2018) a través de unas escalas Likert de valoración de la calidad de vida, evaluaron los cambios en el apetito tras la exposición a cannabis medicinal. Se observó una mejora o desaparición de la falta de apetito en el 87.9% de los pacientes que presentaron este problema antes de iniciar el tratamiento, pero la significación estadística de este resultado no está determinada. Como se ha explicado anteriormente, sí que se observó una mejora en la calidad de vida en conjunto estadísticamente significativa a favor de la exposición en la muestra ($p<0.001$)

3.3.4 Alteraciones del estado de ánimo

Las alteraciones del estado de ánimo fueron valoradas en cuatro de los estudios (25–28). En dos de ellos se utilizaron escalas numéricas, en uno cuestionarios para evaluar la calidad de vida relacionada con la enfermedad EORTC-QLQ y en el otro escalas Likert.

En J. Turcott et al (2018) se realizó una evaluación del funcionamiento emocional a través de los cuestionarios EORTC-QLQ con el objetivo de valorar la calidad de vida relacionada con la enfermedad de los pacientes. Se observó que tras ocho semanas el grupo tratado con nabilona experimentó una mejora estadísticamente significativa en la escala emocional ($p=0.018$), a diferencia de lo que ocurrió con el grupo placebo, donde pese a verse una ligera mejora en la puntuación, esta no tuvo significación estadística ($p=0.227$).

P. Good et al (2020) valoraron la eficacia de los cannabinoides para las alteraciones anímicas a través de la subescala emocional contenida en la escala ESAS. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de los pacientes tratados con THC y CBD ($p=0.01$). También se observaron mejorías con significación estadística en los pacientes tras la intervención al valorar de forma aislada la ansiedad ($p=0.02$) y la depresión ($p=0.03$).

En G. Bar-Sela et al (2013) se realizó una comparación del porcentaje de los pacientes de la muestra con una puntuación de 1-2 y de 3-4 en las alteraciones del estado de ánimo en la primera entrevista y en la segunda observándose una reducción en el porcentaje del 28% en los que presentaban 1-2 puntos y del 12% en los que tenían 3-4 puntos, sin conocerse su significación estadística. Se encontraron diferencias con significación estadística a favor de la exposición en el conjunto de síntomas asociados al cáncer o a su tratamiento ($p<0.001$).

L. Bar-Lev Schleider et al (2018) utilizaron unas escalas Likert para valorar la calidad de vida de la muestra. Dentro de estas se llevó a cabo la evaluación de la ansiedad y la depresión encontrándose una mejoría o desaparición de esta clínica en el 84.2% de los pacientes que la presentaron al inicio de la exposición sin adjuntarse datos sobre la significación estadística de este resultado aislado.

3.4 RIESGO DE SESGO Y VALORACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA

De los ensayos clínicos valorados mediante la herramienta Rob-2, dos obtuvieron un alto riesgo de sesgo, mientras que los otros cuatro obtuvieron un riesgo intermedio (“some concerns”). Los tres estudios evaluados a través de la herramienta ROBINS-I obtuvieron un riesgo de sesgo grave, puesto que todos ellos presentaron en uno o más de los dominios valorados riesgo grave.

Por último, según la guía GRADE se encontró que la calidad de la evidencia de los estudios fue moderada o muy baja en la mayoría de los outcomes relacionados con la variable dolor y fundamentalmente muy baja en los outcomes relacionados con el resto de las variables estudiadas.

Las tablas con la información detallada se encuentran en el ANEXO III.

4. DISCUSIÓN

Los datos de los estudios incluidos en esta revisión reflejan que pese a haberse encontrado resultados numéricos favorables al uso de cannabinoides para el control sintomático de pacientes con enfermedad oncológica avanzada, actualmente no se puede garantizar la eficacia de su uso.

Respecto a la variable dolor, tan solo tres de las siete publicaciones que lo valoraron reportaron un resultado positivo a favor del uso de cannabinoides estadísticamente significativo (22,25,28). Una observó utilizando dosis bajas de nabiximols un beneficio respecto al placebo en el dolor promedio diario y en el peor dolor diario reportado por los pacientes y también lo vio en el peor dolor diario del grupo que recibió tratamiento activo en conjunto. La segunda halló una disminución en la puntuación media de dolor tras la administración de cannabinoides y la última encontró un descenso en el porcentaje de pacientes con puntuación elevada de dolor tras la exposición a los cannabinoides. Cabe destacar que el riesgo de sesgo de los dos últimos estudios fue alto y grave y la certeza de su evidencia muy baja en ambos, por lo que no se deben extraer conclusiones a partir de ellos.

En el caso de las alteraciones del sueño ocurrió algo similar. Fueron valoradas en seis publicaciones y en tres de ellas se encontró un efecto positivo y significativo de los

cannabinoides (22,24,25). En el primero se observó un efecto del nabiximols superior al placebo tanto en el grupo de dosificación baja como en el conjunto de los pacientes tratados. En el segundo y el tercero se mejoraron las puntuaciones de las alteraciones del sueño tras la intervención con el fármaco activo en comparación con el placebo y con la línea de base respectivamente. Teniendo en cuenta que el riesgo de sesgo de los estudios y la calidad de su evidencia fueron intermedio y moderada en dos de ellos y alto y muy baja en el otro, se debe tener cautela en la asunción de los hallazgos encontrados.

Se observó una disminución estadísticamente significativa en la falta de apetito reportada por los pacientes que consumieron cannabinoides en dos de las cinco publicaciones que lo valoraron (21,25). En una de ellas solo encontró esta diferencia cuando se comparó la puntuación de apetito al inicio de la intervención con el fármaco activo y al final. Ambos estudios presentaron un riesgo de sesgo alto y una calidad de evidencia baja y muy baja respectivamente, por lo que debe cuestionarse la validez de los resultados obtenidos.

En relación a las alteraciones del estado de ánimo se encontró un beneficio significativo a favor del uso de cannabis medicinal en dos de los cuatro estudios que valoraron esta variable (25,26). Ambos lo hicieron en la comparación pre y post-exposición. Presentaron un riesgo de sesgo grave y una calidad de evidencia muy baja por lo que sus resultados no son extrapolables a la población oncológica general.

Cabe destacar que hubo estudios que mostraron una diferencia en la significación estadística de algunos de sus resultados en función del método de análisis utilizado, lo que realmente evidencia que no se puede asumir que las diferencias encontradas fueran reales (23,24).

De este modo, aproximadamente la mitad de las publicaciones que estudiaron cada variable encontraron una mejora clínica significativa atribuible al uso de cannabis medicinal, lo que denota una falta de la homogeneidad necesaria para poder concluir que realmente es beneficioso. Sin embargo, gran parte de los artículos incluidos sí que obtuvieron resultados numéricamente favorables al uso de cannabinoides con finalidad paliativa pese a no encontrarse una significación estadística en los mismos. Estos hallazgos pueden ser atribuidos a sus características: los estudios observacionales y uno de los experimentales carecieron de grupo control (26–28), solamente los estudios observacionales y cuatro de los ensayos clínicos randomizados tuvieron una muestra

superior a 50 personas (22–24,27,28) y tan solo un estudio observacional tuvo una duración superior a los tres meses (28). Además, en todos se produjo una pérdida en el seguimiento de parte de la muestra debido principalmente a la evolución de la enfermedad.

El riesgo de sesgo estimado en las publicaciones incluidas fue de moderado a alto, lo que recalca la obligación de ser precavidos a la hora de interpretar sus resultados y la necesidad del desarrollo de nuevos estudios con diseños óptimos. Además, ninguna de las publicaciones presentó una calidad de evidencia elevada para sus outcomes debido principalmente a sus diseños y a la presencia de riesgo de sesgos, de evidencia indirecta y de imprecisión. Esto prelude que se requieran estudios futuros de alta calidad que aumenten la confianza en la estimación del efecto de los cannabinoides con fines terapéuticos. Un aspecto a tener en cuenta con vistas a nuevos estudios es la corta duración de los actuales y la dificultad de prolongarlos por la esperanza de vida limitada que presenta la población estudiada.

Otras revisiones sistemáticas que también valoraron el uso de los cannabinoides con fines paliativos encontraron resultados parecidos (29–31). La realizada por S. Tateo (2016) valoró ocho estudios, uno de los cuales también está contenido en esta revisión (22). M. Mücke et al (2018) trataron de evaluar la eficacia, tolerancia y seguridad de los cannabinoides como terapia adyuvante o complementaria en la medicina paliativa incluyendo cinco estudios relacionados con el cáncer, de los cuales dos están presentes en esta revisión (21,22). La revisión de W. Häuser et al (2019) incluyó cuatro estudios, tres de los cuales también se incluyeron en esta revisión (22–24). En estas revisiones sistemáticas no se observaron beneficios en el uso de cannabinoides con respecto al placebo en ninguno de las variables expuestas anteriormente excepto en el dolor, donde dos de ellas encontraron un beneficio en el uso de cannabinoides estadísticamente significativo, aunque la calidad de su evidencia fue baja (29,30). Se aprecia una concordancia entre estos resultados y los obtenidos en la presente revisión puesto que en todos los casos se recalca la baja evidencia de los resultados de los estudios y muchos de ellos no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los cannabinoides y el placebo o estado previo a la exposición. El beneficio de los cannabinoides con significación estadística observado para algunos outcomes de los estudios incluidos en este trabajo que no se observa en otras revisiones sistemáticas puede deberse a la inclusión de publicaciones diferentes y a la consideración de outcomes secundarios de las mismas.

Los datos extraídos en esta revisión reflejan la necesidad de nuevas investigaciones para apoyar los estudios disponibles con diseños, muestras y duración superiores para así tener la posibilidad de ofrecer a los pacientes unas recomendaciones fundamentadas sobre el uso de cannabinoides como tratamiento paliativo de su clínica.

El control de síntomas en la población con enfermedad oncológica avanzada es fundamental para garantizar su calidad de vida. El uso del cannabis con este fin es un tema de interés para pacientes, profesionales y población general, pero la evidencia disponible sobre su eficacia es escasa y de baja calidad y, además, el tipo de cannabinoides utilizados en los estudios difieren en composición y vía de administración de los que consumen o por los que consultan gran parte de los pacientes.

En España, el Sativex (marca comercial del nabiximols) es el único fármaco derivado del cannabis aprobado y su indicación en ficha técnica es para el tratamiento sintomático de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. Aceites con extracto de CBD en concentración variable también pueden ser comercializados en diferentes establecimientos y plataformas virtuales sin necesidad de prescripción médica y sin control de la concentración exacta de CBD y de otros compuestos que contienen los productos (32).

La venta de sustancias con THC, incluida como sustancia de uso recreativo, actualmente está prohibida en este país por su efecto psicotrópico. Esta limitación hace que los pacientes que se podrían beneficiar de los efectos teóricos de formulaciones que contienen THC se vean impulsados a su consumo de forma poco controlada y subóptima mediante el uso de preparados alternativos como flores secas, extractos, aceites y tinturas que se pueden administrar por diferentes vías con diferente biodisponibilidad (32). El consumo de compuestos no regulados de cannabinoides supone una problemática a nivel asistencial, puesto que, si la información disponible es limitada para formulaciones testadas, esta es prácticamente nula sobre las formulaciones alternativas fuera del marco de la legalidad, lo que dificulta realizar recomendaciones basadas en la evidencia a los pacientes y les deja de alguna manera desamparados.

Actualmente en España está pendiente de aprobación el informe de una subcomisión del congreso que estudia la regularización del cannabis con finalidad terapéutica. Esto abriría la puerta a la legalización de los compuestos cannabinoides ya conocidos, garantizando su abastecimiento para los pacientes que lo requieran de forma controlada

y disminuyendo el uso ilegal del cannabis con fines paliativos (33). La legalización también podría suscitar el desarrollo de nuevos estudios para promocionar el nivel de evidencia actual sobre la eficacia y seguridad del uso de cannabinoides en los pacientes oncológicos avanzados y la aparición de investigaciones para formular nuevos compuestos.

4.1 CONCLUSIONES

- El uso de cannabis con fines medicinales no puede considerarse como beneficioso para el control del dolor, las alteraciones anímicas y del sueño y la falta de apetito en población oncológica avanzada a partir de los resultados obtenidos en los estudios revisados pese a observarse en ellos una superioridad numérica en el efecto de los cannabinoides con respecto al placebo o al estado antes de la exposición.
- En los estudios incluidos se encontraron efectos beneficiosos estadísticamente significativos de los cannabinoides en tres de las publicaciones para el dolor y las alteraciones del sueño, en dos para la falta de apetito y en dos para las alteraciones del estado de ánimo.
- El riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de los estudios, así como la falta de homogeneidad en resultados cuestiona la validez de los resultados estadísticamente significativos obtenidos para algunos outcomes de las publicaciones.
- Se necesitan más estudios de alta calidad para apoyar la escasa evidencia disponible sobre el uso del cannabis con fines medicinales en pacientes con enfermedad oncológica avanzada y poder realizar recomendaciones a partir de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Cáncer [Internet]. Cancer. 2022 [cited 2022 Apr 25]. p. 1. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. National Institutes of Health. Estadísticas del cáncer [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 27]. p. 1. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/estadisticas>
3. National Cancer Institute. Informe Anual a la Nación: índices de mortalidad por cáncer continúan en descenso [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 27]. p. 1. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/comunicados-de-prensa/2020/reporte-anual-nacion-2020>
4. Higginson IJ, Costantini M. Dying with cancer, living well with advanced cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44(10):1414–24.
5. Corli O, Pellegrini G, Bosetti C, Riva L, Crippa M, Amodio E, et al. Impact of palliative care in evaluating and relieving symptoms in patients with advanced cancer. Results from the demetra study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):1–11.
6. (WHO) WHO. Palliative-Care @ Www.Who.Int [Internet]. Cuidados paliativos. 2020 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
7. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94–104.
8. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9784):2236–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60236-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60236-5)
9. Goudas LC, Ph D, Bloch R, Gialeli-goudas M, Li M, Lau J, et al. The Epidemiology of Cancer Pain. 2005;182–90.
10. National Cancer Institute. Cannabis and Cannabinoids (PDQ®)-Health Professional Version [Internet]. 2022 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq>

11. Meng H, Dai T, Hanlon JG, Downar J, Alibhai SMH, Clarke H. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020;14(2):87–93.
12. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*. 2016;79(2):324–31.
13. Ablin J, Ste-Marie PA, Schäfer M, Häuser W, Fitzcharles MA. Medizinischer Gebrauch von Cannabisprodukten: Was können wir von Israel und Kanada lernen? *Schmerz*. 2016;30(1):3–13.
14. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29–30):495–501.
15. Fundación CANNA. El sistema endocannabinoide [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 29]. Available from: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>
16. Shannon R, McCurdy, Brian S, Iglehart, Denise A, Batista, Christopher D, Gocke, Yi Ning, Hanna A, Knaus, Annette M, Jackson, Mary S, Leffell, Leo Luznik and I, Gojo. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
17. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis cannabinoid Res*. 2017;2(1):96–104.
18. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.
19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (updated February 2022). Cochrane [Internet]. 2022; Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
20. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G OA. *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación*. (1ª Ed. Español).

21. 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* [Internet]. 2011;22(9):2086–93. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq727>
22. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* [Internet]. 2012;13(5):438–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>
23. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*. 2017;11(3):119–33.
24. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2018;55(2):179-188.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>
25. Turcott JG, del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029–38.
26. Good PD, Greer RM, Huggett GE, Hardy JR. An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care. *J Palliat Med*. 2020;23(5):650–5.
27. Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S, Omer A, Goldberg V, Muller E. The medical necessity for medicinal cannabis: Prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
28. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O,

- Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;49(December 2017):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.023>
29. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain—A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(2):94–103.
 30. 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(2):220–34.
 31. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz*. 2019;33(5):424–36.
 32. Fundación CANNA. Vías de administracion y productos cannabicos con fines terapéuticos [Internet]. 2018 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://www.fundacion-canna.es/vias-de-administracion-y-productos-cannabicos-con-fines-terapeuticos>
 33. Sánchez Caballero D. La mayoría del Congreso apoya regular el cannabis medicinal esta legislatura [Internet]. 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.eldiario.es/sociedad/mayoria-congreso-apoya-regular-cannabis-medicinal-legislatura_1_8981714.html

ANEXO I – ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

PubMed:

(((((Medical Marijuana[MeSH Terms]) OR (cannabis[Title/Abstract])) OR (Cannabidiol[Title/Abstract])) OR (tetrahydrocannabinol[Title/Abstract])) OR (medical cannabis[Title/Abstract])) OR (cannabinoids[Title/Abstract])) AND (((((Neoplasms[MeSH Terms]) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (oncological patients[Title/Abstract])) OR (advanced cancer[Title/Abstract])) OR (cancer patients[Title/Abstract])) AND (((((palliative care[MeSH Terms]) OR (palliative medicine[MeSH Terms])) OR (palliative therapy[MeSH Terms])) OR (palliative treatment[MeSH Terms])) OR (symptoms control[Title/Abstract]))

Cochrane:

(cannabis):ti,ab,kw AND (cancer):ti,ab,kw AND (palliative care):ti,ab,kw

ClinicalTrials:

medical marijuana | Cancer

Tripadatabase:

"medical marijuana" AND "cancer" AND "palliative care"

LILACS:

(marihuana medicinal) AND (cuidados paliativos) AND (cancer)

Medline:

"medical marijuana" AND "neoplasms" AND "palliative care"

ANEXO II – TABLAS DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Tabla 3 Variable dolor.

Estudio	Herramienta de evaluación	Outcome	Medida	Resultados	
R.Portenoy, E. Ganae-Motan, S. Allende et al (2012)	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Respuesta en el estado de dolor♣	Diferencia en la proporción de pacientes con una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación en los últimos 3 días de la 5ª semana en comparación con la puntuación durante los tres días iniciales entre el grupo intervención y placebo. (OR)	1 (1-4 espráis/día): 1.37 (p=0.33)* 2 (6-10 espráis/día): 1.19 (p=0.61)* 3 (11-16 espráis/día): 0.90 (p=0.76) Combinación grupos 1, 2 y 3 vs placebo: no diferencias (p=0.59)	
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio en la media de puntuación del dolor promedio diario	Diferencia de la media de la puntuación del dolor promedio diario NRS con respecto al inicio entre los grupos de nabiximols y el placebo (IC 95%)	1 (1-4 espráis/día): -0.75(-1.28,-0.22) (p=0.006)*● 2 (6-10 espráis/día): -0.36 (-0.89, 0.18) (p=0.187)* 3 (11-16 espráis/día): (-0.62, 0.44) (p=0.75)* Combinación grupos 1, 2 y 3 vs placebo: no diferencias (p=0.072)	
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el peor dolor el diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio en la media de puntuación del peor dolor diario	Diferencia de la media de la puntuación del peor dolor diario NRS con respecto al inicio entre los grupos de nabiximols y el placebo (IC 95%)	1 (1-4 espráis/día): -0.73 (-1.3, -0.17) (p=0.011)*● 2 (6-10 espráis/día): -0.24 (-0.8,0.3) (p=0.4)* 3 (11-16 espráis/día): (-0.6,0.5) (p=0.83) * Combinación grupos 1, 2 y 3 vs placebo: diferencias a favor nabiximols (p=0.047) *●	
G.Bar-Sela, M.Vorobeichik, S.Drawsheh et al (2013)	Escala numérica de 0-4 puntos (NRS) 0=no dolor; 3-4=severa perturbación de la vida diaria	Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra	Comparación % pacientes con 1-2 puntos en la primera entrevista vs. segunda	1ª entrevista: 31% 2ª entrevista: 34%	
			Comparación % pacientes 3-4 puntos en la primera entrevista vs. segunda	1ª entrevista: 51% 2ª entrevista: 25%	
M.Fallon, E.Alber Lux, R.McQuade et al (2017) Ensayo 1	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	% de mejora en la puntuación de la escala del dolor promedio (NRS) desde el inicio hasta el final del tratamiento ♣	Cambio en el % de mejora en la puntuación del dolor promedio NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	-1.84 % (-6.19%, 1.5%) (p=0.274)	
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio de la media de puntuación del dolor promedio diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio	Diferencia de la media de puntuación del dolor promedio diario NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ANCOVA: 0.12 (-0.18, 0.42) (p=0.434)	MMRM: -0.06 (-0.39, 0.27) (p=0.723)*
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el peor dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio de la media de puntuación del peor dolor diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio	Diferencia de la media de puntuación de la puntuación del peor dolor diario NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ANCOVA: 0.11 (-0.21,0.44) (p=0.496)	MMRM: -0.10 (-0.46, 0.27) (p=0.6)*

♣ Outcome principal; * numéricamente a favor de la intervención; ● resultado estadísticamente significativo. NRS: Numerical Rating Scales; OR: odds ratio IC: intervalo de confianza; SD: desviación estándar; ITT: intention-to-treat; PP: per-protocol ANCOVA: analysis of covariance; MMRM: Mixed-effect Model Repeat Measurement

Tabla 3 (Continuación) Variable dolor.

Estudio	Herramienta de evaluación	Outcome	Medida	Resultados	
M.Fallon, E.Alber Lux, R.McQuade et al (2017) Ensayo 2	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	% de mejora en la puntuación de la escala del dolor promedio (NRS) desde el inicio hasta el final del tratamiento	% de mejora en la puntuación del dolor promedio NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	-2.13 % (-10.12%, 5.11%) (p=0.558)*	
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio de la media de puntuación del dolor promedio diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio♣	Diferencia de la media de puntuación del dolor promedio diario NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): -0.02 (-0.42,0.38) (p=0.917)*	ITT (MMRM): -0.3 (-0.67,0.07) (p=0.117)*
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el peor dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio de la media de puntuación del peor dolor diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio	Diferencia de la media de puntuación del peor dolor diario NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): -0.32 (-0.73,0.09) (p=0.124)*	ITT (MMRM): -0.58 (-0.98, -0.19) (p=0.004) *●
A. Lichtman, E. Lux, R. McQuade et al (2018)	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	% de mejora en la puntuación de la escala del dolor promedio (NRS) desde el inicio hasta el final del tratamiento ♣	% de mejora en la puntuación del dolor promedio NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y el placebo (IC 95%)	ITT: 3.41% (0.0%, 8.16%) (p=0.0854)*	PP: 5.49 (0.0, 11.11) (p=0.0378) *●
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el promedio de dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio de la media de puntuación del dolor promedio diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio	Diferencia de la media de puntuación del dolor promedio diario NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): -0.16 (-0.45, 0.12)(p=0.2328)*	ITT (MMRM): -0.26 (-0.57,0.06)(p=0.1117)*
	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el peor dolor diario 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Cambio de la media de puntuación del peor dolor diario (NRS) al final del tratamiento con respecto al inicio	Diferencia de la media de puntuación del peor dolor diario NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): -0.06 (-0.36,0.24)(p=0.6779)*	ITT (MMRM): -0.14 (-0.48,0.20)(p=0.4148)*
J. Turcott, M. del Rocío Guillen Núñez, D. Flores-Estrada, L.F Oñate-Ocaña, Z.L Zatarain-Barrón, F. Barrón, O. Arrieta (2018)	Cuestionario funcional EORTC-QLQ-C3 y EORTC-QLQ-LC30 de 0-100 puntos	Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud tras 8 semanas de intervención	Comparación de la media de puntuación de dolor a las ocho semanas con respecto al inicio entre el grupo nabilona y el placebo (±SD)	Nabilona inicio-8 semanas: 50 (±38.1)-37 (±29.7) (p=0.016)*● Placebo inicio-8 semanas: 54.9 (±33.3)-48.3 (±35.5) (p=0.35)*	
L. Bar-Lev Schleider, R. Mechoulam, V.Lederman et al. (2018)	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre el dolor 0=no dolor; 10= el peor dolor que se puede imaginar.	Éxito del tratamiento a los seis meses♣ Evaluación de la intensidad de dolor a los seis meses de tratamiento	Cambio en el % de pacientes con puntuación 8-10 tras seis meses de tratamiento en comparación con el inicio	Pre-tratamiento: 52.9% Seis meses de tratamiento: 4.6% (p<0.001) *●	
P.Good, R.Greer, G.Hugget et al (2020)	Escala numérica de 0-10 puntos (ESAS)	Escala ESAS individual, total, física y emocional en los días de revisión médica	Diferencia de la media de puntuación de dolor de toda la muestra tras 14 días de tratamiento (IC 95%)	-0.61 (-1.78,0.56) (p>0.05)*	

♣ Outcome principal; * numéricamente a favor de la intervención; ● resultado estadísticamente significativo. NRS: Numerical Rating Scales; EORT-QLQ-C3: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires specific for cancer. EORTC-QLQ-LC30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires

specific for lung cancer; ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale; IC: intervalo de confianza; SD: desviación estándar; ITT: intention-to-treat; PP: per-protocol ANCOVA: analysis of covariance; MMRM: Mixed-effect Model Repeat Measurement

Tabla 4 Variable alteraciones del sueño.

Estudio	Herramienta de evaluación	Outcome	Medida	Resultados
R.Portenoy, E. Ganae-Motan, S. Allende et al. (2012)	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre las alteraciones del sueño 0= sin alteraciones; 10= completamente alterado (imposible dormir)	Cambio en la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS)	Diferencia de la media de la puntuación de alteraciones del sueño NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	1 (1-4 espráis): -0.88 (-1.45,-0.31) (p=0.003) *● 2 (6-10 espráis): -0.33*(-.9,.24) (p=0.26) 3 (11-16 espráis): no diferencias Combinación grupos 1 y 2 vs placebo: -0.61 (-1.1,-0.1) (p=0.016) *● Combinación grupos 1, 2 y 3 vs placebo: diferencias a favor nabiximols (p=0.012)*●
G.Bar-Sela, M.Vorobeichik, S.Drawsheh et al. (2013)	Escala numérica de 0-4 puntos (NRS) 0= sin clínica; 3-4= perturbación severa de la vida diaria	Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra	Comparación % pacientes con 1-2 puntos en las alteraciones del sueño en la primera entrevista vs. segunda	1ª entrevista: 70% 2ª entrevista: 36%
			Comparación % pacientes 3-4 puntos en las alteraciones del sueño en la primera entrevista vs. segunda	1ª entrevista: 10% 2ª entrevista: 8%
M.Fallon, E.Alber Lux, R.McQuade et al. (2017) Ensayo 1	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre las alteraciones del sueño 0= sin alteraciones; 10= completamente alterado (imposible dormir)	Cambio de la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS) con respecto al inicio	Diferencia de la media de la puntuación de alteraciones del sueño NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): 0.06 (-0.28, 0.39) (p=0.7322) ITT (MMRM): -0.17 (-0.53, 0.19) (p=0.3615)*
M.Fallon, E.Alber Lux, R.McQuade et al. (2017) Ensayo 2	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre las alteraciones del sueño 0= sin alteraciones; 10= completamente alterado (imposible dormir)	Cambio de la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS) con respecto al inicio	Diferencia de la media de la puntuación de alteraciones del sueño NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): -0.31 (-0.67, 0.05) (p=0.089)* ITT (MMRM): -0.4 (-0.74,-0.07) (p=0.020) *●
A. Lichtman, E. Lux, R. McQuade et al (2018)	Escala numérica de 0-10 puntos (NRS) sobre las alteraciones del sueño 0= sin alteraciones; 10= completamente alterado (imposible dormir)	Cambio de la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS) con respecto al inicio	Diferencia de la media de la puntuación de alteraciones del sueño NRS con respecto al inicio entre el grupo nabiximols y placebo (IC 95%)	ITT (ANCOVA): -0.34 (-0.64,-0.04)(p=0.0274) *● ITT (MMRM): -0.38 (-0.72,-0.05)(p=0.0264) *●
J. Turcott, M. del Rocío Guillen Núñez, D. Flores-Estrada, L.F Oñate-Ocaña, Z.L Zatarain-Barrón, F. Barrón, O. Arrieta (2018)	Cuestionario funcional EORTC-QLQ-C3 y EORTC-QLQ-LC30 de 0-100 puntos	Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud tras 8 semanas de intervención	Comparación de la media de puntuación de las alteraciones del sueño a las ocho semanas con respecto al inicio entre el grupo nabilona y placebo (±SD)	Nabilona inicio-8 semanas: 70.3 (±30.9) - 29.6 (±35.1) (p=0.020) *● Placebo inicio-8 semanas: 43.2 (±35.3) - 33.3 (±15.7) (p=0.764)*
L. Bar-Lev Schleider, R. Mechoulam, V. Lederman et al. (2018)	Escala Likert	Éxito del tratamiento a los seis meses● Evaluación de la calidad de vida a los seis meses de tratamiento	% de pacientes que mejoraron o redujeron las alteraciones del sueño tras seis meses de exposición a cannabis medicinal	Pre-tratamiento: 2329 (78.4%) Seis meses de tratamiento: - Desaparición: 155 (16.7%) - Mejora: 655 (70.8%)

♣ Outcome principal; * numéricamente a favor de la intervención; ● resultado estadísticamente significativo. NRS: Numerical Rating Scales; EORT-QLQ-C3: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires specific for cancer. EORTC-QLQ-LC30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires specific for lung cancer; ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale; IC: intervalo de confianza; SD: desviación estándar; ITT: intention-to-treat; PP: per-protocol ANCOVA: analysis of covariance; MMRM: Mixed-effect Model Repeat Measurement

Tabla 5 Variable falta de apetito.

Estudio	Herramienta de evaluación	Outcome	Medida	Resultados
T.Brisbois, I. de Kock, S.Watanabe et al. (2011)	Escala SLIM de apetito de 0-100 puntos	Cambio en la media de puntuación del promedio de apetito antes de la comida de la escala SLIM tras la intervención	Comparación de medias de la puntuación promedio de apetito entre el grupo THC pre y post-tratamiento (\pm SD)	Pre-tratamiento: 49.4 (\pm 3.3) Post-tratamiento: 60.7 (\pm 3.4) ($p=0.03$) *●
			Comparación de medias de la puntuación promedio de apetito entre el grupo THC y el grupo placebo tras la intervención (\pm SD)	THC: 60.7 (\pm 3.4) Placebo: 50.9 (\pm 3.4) ($p=0.05$) *●
G.Bar-Sela, M.Vorobeichik, S.Drawsheh et al. (2013)	Escala numérica de 0-4 puntos (NRS)	Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra	Comparación de % de pacientes con 1-2 puntos en la anorexia en la primera entrevista y en la segunda.	1ª entrevista: 65% 2ª entrevista: 27%
			Comparación % pacientes con 3-4 puntos en la anorexia en la primera entrevista y en la segunda	1ª entrevista: 3% 2ª entrevista: 5%
J. Turcott, M. del Rocío Guillen Núñez, D. Flores-Estrada, L.F Oñate-Ocaña, Z.L Zatarain-Barrón, F. Barrón, O. Arrieta (2018)	Escala analógica visual (VAS) de 0-10 puntos	Valoración nutricional tras ocho semanas de intervención	Diferencia de la media de puntuación de apetito en la escala VAS en el grupo intervención pre y post-tratamiento (\pm SD)	-2.8 (\pm 3.7) ($p=0.006$) *●
			Comparación de la diferencia de la media de puntuación de apetito en la escala VAS tras ocho semanas de intervención entre el grupo intervención y el placebo (\pm SD)	Intervención: -2.8 (\pm 3.7) Placebo: -1.1 (\pm 2.3) ($p=0.219$) *
L. Bar-Lev Schleider, R. Mechoulam, V.Lederman et al. (2018)	Escala Likert	Éxito del tratamiento a los seis meses♣ Evaluación de la calidad de vida a los seis meses de tratamiento	% de pacientes que mejoraron o redujeron la falta de apetito tras seis meses de exposición a cannabis medicinal	Pretratamiento: 1453 (48.9%) Seis meses de tratamiento: - Desaparición: 130 (25.8%) - Mejora: 313 (62.1%)
P.Good, R.Greer, G.Hugget et al. (2020)	Escala numérica de 0-10 puntos (ESAS)	Escalas ESAS individual, total, física y emocional en los días de revisión médica	Diferencia de la media de puntuación del apetito de toda la muestra tras 14 días de tratamiento (IC 95%)	Apetito: -0.94 (-1.90, 0.01) ($p>0.05$) *

♣ Outcome principal; * numéricamente a favor de la intervención; ● resultado estadísticamente significativo; SLIM: Satiety Labeled Intensity Magnitude; NRS: Numerical Rating Scales; VAS: escala analógica visual; ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale; IC: intervalo de confianza al 95%; SD: desviación estándar.

Tabla 6 Variable alteraciones del estado de ánimo.

Estudio	Herramienta de evaluación	Outcome	Medida	Resultados
G.Bar-Sela, M.Vorobeichik, S.Drawsheh et al. (2013)	Escala numérica de 0-4 puntos (NRS) 0=no clínica; 3-4=el severa perturbación de la vida diaria	Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra	Comparación de % de pacientes con puntuación 1-2 en las alteraciones anímicas en la primera entrevista vs. en la segunda.	1ª entrevista:74% 2ª entrevista:46%
			Comparación de % de pacientes con puntuación 3-4 en las alteraciones anímicas en la primera entrevista vs en la segunda.	1ª entrevista:20% 2ª entrevista:8%
J. Turcott, M. del Rocío Guillen Núñez, D. Flores-Estrada, L.F Oñate-Ocaña, Z.L Zatarain-Barrón, F. Barrón, O. Arrieta (2018)	Cuestionario funcional EORTC-QLQ-C3 y EORTC-QLQ-LC30 (0-100 puntos)	Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud tras 8 semanas de intervención	Comparación de la media de puntuación del funcionamiento emocional a las ocho semanas con respecto al inicio entre el grupo nabilona y placebo (\pm SD)	Nabilona inicio-8 semanas: 62 (\pm 19.1) - 72.7 (\pm 21.2) (p=0.018) * Placebo inicio-8 semanas: 64.9 (\pm 20.7) - 76.6 (\pm 17.4) (p=0.227)*
L. Bar-Lev Schleider, R. Mechoulam, V.Lederman et al. (2018)	Escala Likert	Éxito del tratamiento a los seis meses \clubsuit Evaluación de la calidad de vida a los seis meses de tratamiento	% de pacientes que mejoraron o redujeron la ansiedad y depresión tras seis meses de exposición a cannabis medicinal	Ansiedad y depresión: Pretratamiento: 1694 (57%) Seis meses de tratamiento: - Desaparición: 62 (10.1%) - Mejora: 455 (74.1%)
P.Good, R.Greer, G.Hugget et al. (2020)	Escala numérica de 0-10 puntos (ESAS)	Escalas ESAS individual, total, física y emocional en los días de revisión médica	Diferencia de la media de puntuación de la subescala emocional de toda la muestra tras 14 días de tratamiento (\pm SD) (IC 95%)	Subescala emocional: -2.9 (\pm 4.6), (p = 0.01) * Ansiedad: -1.61 (-2.92,-0.30) (p=0.02) * Depresión: -1.33 (-2.50, -0.16) (p=0.03) *

\clubsuit Outcome principal; * numéricamente a favor de la intervención; \bullet resultado estadísticamente significativo; NRS: Numerical Rating Scales; EORT-QLQ-C3: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires specific for cancer. EORTC-QLQ-LC30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires specific for lung cancer; ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale; IC: intervalo de confianza al 95%; SD: desviación estándar

ANEXO III – EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Valoración del riesgo de sesgo

Tabla 7 Valoración riesgo de sesgo Rob-2.

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
T. Brisbois et al (2011)						
R. Portenoy et al (2012)						
M. Fallon et al (2017) Ensayo 1						
M. Fallon et al (2017) Ensayo 2						
A. Lichtman et al (2018)						
J. Turcott et al (2018)						

D1: proceso de randomización; D2: desviaciones de la intervención prevista; D3: datos de resultados incompletos; D4: medición del resultado; D5: notificación selectiva de los resultados. +: bajo riesgo; !: some concerns; -: alto riesgo

Tabla 8 Valoración riesgo de sesgo ROBINS-1

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>D6</u>	<u>D7</u>	<u>Total</u>
G. Bar-Sela et al (2013)	Grave	Grave	Bajo	Grave	Grave	Bajo	Bajo	Riesgo grave
L. Bar-Schleider et al (2018)	Grave	Grave	Bajo	Grave	Grave	Bajo	Bajo	Riesgo grave
P. Good et al (2020)	Grave	Grave	Bajo	Grave	Bajo	Bajo	Bajo	Riesgo grave

D1: sesgo de confusión; D2: sesgo de selección; D3: sesgo de clasificación; D4: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; D5: sesgo debido a datos de resultados incompletos; D6: sesgo de medición de los resultados; D7: sesgo de notificación selectiva de los resultados

Valoración de la certeza de la evidencia

Tabla 9 Valoración calidad de la evidencia variable dolor.

Outcome	Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad
Cambio en la media de puntuación del dolor promedio diario	3	ECA	Intermedio	No importante	No	No	Bajo	Moderada
Cambio en la media de puntuación del peor dolor diario	3	ECA	Intermedio	No importante	No	No	Bajo	Moderada
% de mejora en la puntuación de la escala del dolor promedio (NRS) desde el inicio hasta el final del tratamiento	2	ECA	Intermedio	No importante	No	No	Bajo	Moderada
Respuesta en el estado de dolor	1	ECA	Intermedio	No importante	No	No	Bajo	Moderada
Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud tras 8 semanas de intervención (dolor)	1	ECA	Alto		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Escalas ESAS individual, total, física y emocional en los días de revisión médica (dolor)	1	ECNA	Grave		No	Sí	Bajo	Muy baja
Cambios de puntuación de todos los síntomas asociados al cáncer o a su tratamiento	1	Obs.	Grave		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Evaluación de la intensidad de dolor a los seis meses de tratamiento	1	Obs.	Grave		No	Sí	Bajo	Muy baja

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; Obs: observacional.

Tabla 10 Valoración calidad de la evidencia variable alteraciones del sueño.

Outcome	Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad
Cambio en la media de la puntuación de las alteraciones del sueño (NRS)	3	ECA	Intermedio	No importante	No	No	Bajo	Moderada
Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud tras 8 semanas de intervención (alteraciones sueño)	1	ECA	Alto		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra (alteraciones del sueño)	1	Obs.	Grave		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Evaluación de la calidad de vida a los seis meses de tratamiento (alteraciones del sueño)	1	Obs.	Grave		No	Sí	Bajo	Muy baja

ECA: ensayo clínico aleatorizado; Obs: observacional

Tabla 11 Valoración calidad de la evidencia variable apetito.

Outcome	Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad
Cambio en la media de puntuación del promedio de apetito antes de la comida de la escala SLIM tras la intervención	1	ECA	Alto		No	No	Bajo	Baja
Valoración nutricional tras ocho semanas de intervención	1	ECA	Alto		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Escalas ESAS individual, total, física y emocional en los días de revisión médica (apetito)	1	ECNA	Grave		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra (apetito)	1	Obs	Grave		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Evaluación de la calidad de vida a los seis meses de tratamiento (apetito)	1	Obs.	Grave		No	Sí	Bajo	Muy baja

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; Obs: observacional

Tabla 12 Valoración calidad de la evidencia variable alteraciones del estado de ánimo

Outcome	Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad
Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud tras 8 semanas de intervención	1	ECA	Alto		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Escalas ESAS individual, total, física y emocional en los días de revisión médica	1	ECNA	Grave		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Control de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento asociado al uso continuado del cannabis en la muestra (alteraciones anímicas)	1	Obs	Grave		Sí	Sí	Bajo	Muy baja
Evaluación de la calidad de vida a los seis meses de tratamiento (ansiedad y depresión)	1	Obs.	Grave		No	Sí	Bajo	Muy baja

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; Obs: observacional