



Artículo de revisión

doi: 10.35366/99668

Revista Mexicana de
Anestesiología

Julio-Septiembre 2021
Vol. 44. No. 3. pp 207-214



Palabras clave: Cuidados paliativos, cannabinoides, caquexia, dronabinol, apetito.

Keywords: Palliative care, cannabinoids, cachexia, dronabinol, appetite.

* Departamento de Anestesiología, Centro médico ISSEMYM

«Licenciado Arturo Montiel Rojas».

† Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona Núm. 24, IMSS.

‡ Licenciatura de médico cirujano, Universidad de Ixtlahuaca UICUI.

¶ Departamento de Cirugía Oncológica del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM.

Correspondencia:

David Vilchis-Valentín

E-mail: dr.vilchisvalentin@gmail.com

Recibido: 30-10-2019

Aceptado: 05-03-2020

Dronabinol en manejo de apetito y pérdida de peso en pacientes con cáncer terminal, VIH, cuidados paliativos y vejez. Revisión de la literatura

Dronabinol in appetite management and weight loss in patients with terminal cancer, HIV, palliative care and old age. Literature review

Dr. David Vilchis-Valentín,* Dra. Atzintly Marleny Morales-Rabanales,‡

Dr. Miguel A Molina-Romero,§ Dr. Juan M Medina-Castro,¶

Dra. Norma Cuellar-Garduño,* Dr. César Esteban Camacho-Ramos*

Citar como: Vilchis-Valentín D, Morales-Rabanales AM, Molina-Romero MA, Medina-Castro JM, Cuellar-Garduño N, Camacho-Ramos CE. Dronabinol en manejo de apetito y pérdida de peso en pacientes con cáncer terminal, VIH, cuidados paliativos y vejez. Revisión de la literatura. Rev Mex Anestesiol. 2021; 44 (3): 207-214. <https://dx.doi.org/10.35366/99668>

RESUMEN. Introducción: La caquexia es un síndrome asociado al cáncer avanzado, VIH, pacientes en quimioterapia y quienes tienen seguimiento en cuidados paliativos. La prevalencia es de 25% de los pacientes con diagnóstico de cáncer, 26% en quienes reciben quimioterapia y de 14 a 38% de pacientes con VIH. Un pilar para el manejo es el cannabis debido al efecto del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), del cual se derivó el dronabinol, un fármaco desarrollado para estimular apetito y ganancia de peso. El objetivo de esta revisión bibliográfica es obtener la información sobre los cannabinoides y la evidencia más sólida existente con respecto al uso del dronabinol en pacientes que han presentado pérdida de peso y apetito. **Material y métodos:** Revisión de la bibliografía con buscador PubMed con las palabras clave *Palliative care* (cuidados paliativos), *Cannabinoids* (cannabinoides), *cachexia* (caquexia), *Dronabinol* (dronabinol), *Appetite* (apetito), de 1990 a 2018, limitado a humanos, obteniendo 259 artículos, eliminando 222 por repetirse o tener poca relevancia, dejando 37 artículos para análisis. **Resultados:** De 37 artículos revisados, nueve fueron estudios experimentales, 10 revisiones sistematizadas, un metaanálisis y 16 artículos de recomendaciones y sugerencias de manejo. **Conclusión:** El manejo del apetito y pérdida de peso en pacientes en cuidados paliativos, VIH, ancianos o en quimioterapia debe ser multidisciplinario, involucrando nutriólogos, psicólogos y médicos, ajustando el manejo a las características individuales que manifiesten. El dronabinol es un fármaco de primera elección para el manejo de dichos síntomas cuando la historia natural de la enfermedad se acompaña de náusea, vómito o dolor.

ABSTRACT. Introduction: Cachexia is a syndrome associated with advanced cancer, HIV, patients on chemotherapy and those who are followed in palliative care. The prevalence is 25% of patients diagnosed with cancer, 26% in those receiving chemotherapy and 14 to 38% of patients with HIV. A mainstay for management is cannabis, due to the effect of delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) from which dronabinol, a drug developed to stimulate appetite and weight gain, was derived. The aim of this literature review is to obtain information on cannabinoids and the strongest existing evidence regarding the use of dronabinol in patients who have presented weight and appetite loss. **Material and methods:** Literature review with PubMed search engine with the keywords *Palliative care*, *Cannabinoids*, *cachexia*, *Dronabinol*, *Appetite*, from 1990 to 2018, limited to humans, obtaining 259 articles, eliminating 222 for repetition or low relevance, leaving 37 articles for analysis. **Results:** out of 37 articles reviewed 9 were experimental studies, 10 systematized reviews, 1 meta-analysis and 16 articles of recommendations and management suggestions. **Conclusion:** The management of appetite and weight loss in palliative care, HIV, elderly or chemotherapy patients should be multidisciplinary, involving nutritionists, psychologists and physicians, adjusting the management to the individual characteristics manifested. Dronabinol is a drug of first choice for the management of these symptoms when the natural history of the disease is accompanied by nausea, vomiting or pain.



INTRODUCCIÓN

En la actualidad han aumentado las patologías que no responden a tratamientos convencionales, especialmente hablando de pacientes en situación terminal; así es como se abre el campo a los cuidados paliativos, una especialidad médica multidisciplinaria que involucra la atención espiritual así como el trabajo social y el manejo impecable de los síntomas para brindar apoyo a los pacientes y sus familias que enfrentan enfermedades que limitan su vida⁽¹⁾. Dicha especialidad abarca a los pacientes con VIH con poca mejoría que han presentado pérdida de peso, a los ancianos así como a los pacientes desahuciados, sin olvidar a todos aquéllos que desean de una u otra forma mejorar su sintomatología más que buscar una cura⁽²⁾. En estos grupos de población se identifica a la caquexia como uno de los síndromes más prevalentes y devastadores asociados con el cáncer avanzado y todos aquellos pacientes que tienen un seguimiento en cuidados paliativos. La principal manifestación clínica en este grupo de pacientes es la anorexia profunda, náuseas crónicas, astenia y cambios en la imagen corporal⁽³⁾. Conforme ha pasado el tiempo se ha ido postulando el rol que los cannabinoides tienen en estos síntomas evidenciando que la interacción con los receptores en el hipotálamo (regulador de apetito e ingesta de alimentos) podrían modificar la conducta del apetito y por ende, mejorar la ingesta de alimentos^(4,5).

Uno de los síntomas que más generan inquietud entre el paciente terminal y los familiares ha sido la anorexia y la pérdida de peso, la cual suele manifestarse con una pérdida de 15% de la masa corporal con respecto a su basal⁽⁶⁻⁸⁾. Se debe destacar que quienes viven con alguna neoplasia pueden llegar a presentar el síndrome anorexia-caquexia considerado actualmente como un síndrome paraneoplásico que incluye cambios metabólicos, resultado de una fase de respuesta aguda, montada por el huésped como reacción a las células tumorales llevando a proteólisis y lipólisis⁽⁹⁾. La prevalencia de este síndrome en este grupo específico de pacientes no se ha determinado con certeza; sin embargo, se calcula que tiende a presentarse en 25% de los pacientes a quienes se les ha diagnosticado por primera vez cáncer así como en 26% de pacientes en tratamiento con quimioterapia, y de 14 a 38% en pacientes con VIH⁽¹⁰⁾. Por otra parte, es relevante mencionar que los procesos cancerígenos, el VIH y la vejez producen un desbalance energético con menos ingesta de alimentos y un incremento de catabolismo llevando a un balance negativo en el peso corporal del paciente, lo que nos permite evidenciar el gran impacto que esto puede generar en su entorno y en él mismo^(11,12).

Tratando de contrarrestar la inapetencia y la pérdida de peso se han generado estrategias para mejorar, siendo uno de los pilares el potencial que el cannabis puede llegar a tener partiendo de sus efectos en el centro regulador del apetito⁽⁴⁾;

este efecto se le adjudica al derivado de la planta, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), a partir del cual se obtuvo un compuesto sintético denominado dronabinol⁽¹³⁾, un fármaco que se desarrolló con el fin de estimular el apetito y ganancia de peso, no sólo en pacientes que se encuentran en terapia de cuidados paliativos, sino también en quienes se encuentran en quimioterapias y en pacientes que desarrollan el síndrome de anorexia-caquexia, el VIH y en la vejez^(14,15). Este fármaco fue aprobado por la FDA el 28 de abril de 2006 para su uso orexigénico con el nombre de marinol® en presentación en cápsulas de 2.5, 5 y 10 mg^(14,16).

La evidencia existente con el uso de derivados de cannabis en aplicaciones médicas no es tan sólida, existen estudios con ciertas limitantes que han generado gran controversia en cuanto a su eficacia, sobre todo con respecto al manejo del apetito y ganancia de peso en los pacientes en condiciones especiales dando reportes incluso anecdóticos de la eficacia^(7,8,17).

Cannabis

Cannabis sativa es el nombre científico de una planta originaria de la India que a lo largo de más de 5,000 años ha viajado por todo el mundo⁽¹⁸⁾. Este producto herbal es conocido de forma cotidiana como marihuana y ha sido empleado de forma empírica para manejo de diversos padecimientos. Esta evidencia que en su mayor parte había sido anecdótica, ha despertado un gran interés en la comunidad científica llevando a un estudio exhaustivo y minucioso de la planta⁽¹⁹⁾, dando como resultado que el D-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el componente psicoactivo y que cannabidiol (CBD) es el componente no psicoactivo^(19,20). Estos resultados iniciales fueron el parteaguas para la descripción del sistema endocannabinoide, el cual se originó a partir de la idea de que el cuerpo humano genera sus propios cannabinoides, los cuales producen efectos similares cuando se administran de forma exógena⁽²⁾. Estos hallazgos dieron como resultado el descubrimiento de sitios de acción de estos derivados y se dilucidó que los receptores no sólo se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central o periférico, sino también en otros tejidos.

Los receptores a cannabinoides son representados por CB1, siendo éstos los que se encuentran en tejido neural, CB2 se encuentran en tejido no neural y receptor cannabidiol anormal abn-CBD^(21,22). Estos receptores están acoplados a proteínas G_{i/o} siendo más común la activación de la subunidad G_i que genera una disminución de AMPc intracelular, causando un efecto antiemético, broncodilatador, disminución de presión intraocular, un efecto en apetito y peso, además de provocar disminución de las resistencias vasculares, inducir el crecimiento celular y la activación en la microglía de la proteína quinasa activada por mitógenos^(17,23).

El consumo de la marihuana ha sido restringido por los efectos psicoactivos que puede generar; sin embargo, se tienen reportes anecdoticos e históricos de su uso con fines terapéuticos que datan desde el año 2737 a.C. en culturas como la hindú, persa y romana para aliviar malestares como la gota, el reumatismo, el síndrome premenstrual, dolor e infecciones como la malaria⁽²⁴⁾. Más tarde, JJ Moreau llevó a cabo en 1845 el primer estudio científico del cáñamo donde se describían los efectos del hachís⁽²⁵⁾, y no fue hasta 1851 cuando se introdujo el cannabis en la tercera edición de la Farmacopea de los Estados Unidos⁽²⁴⁾.

Desde que se logró demostrar el potencial terapéutico de la marihuana se autorizó su consumo con fines medicinales e incluso textiles, siendo legal en países como Australia, Austria, Canadá, Chile, China, Colombia, Corea del Norte, Corea del Sur, Costa Rica, España, Estados Unidos, Francia, Hungría, Holanda, India, Italia, Jamaica, México, Polonia, República Checa, Rumania, Rusia, Turquía, Ucrania y Uruguay⁽²⁶⁾. Canadá fue uno de los primeros países en aprobar el uso de un extracto de cannabis de planta entera farmacéuticamente preparado en Europa formulado 1:1 de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD)^(1,24).

En México en los artículos 478 y 479 de la Ley General de Salud se cita que no se puede ejercer acción penal alguna en quienes porten hasta cinco gramos de marihuana para uso personal y desde el 20 de junio de 2017 se emitió el decreto que legaliza en nuestro país el uso de marihuana para fines medicinales; sin embargo, la Secretaría de Salud tiene pendiente reglamentar la siembra del enervante y la producción de medicamentos derivados de éste⁽²⁷⁾.

De la ardua investigación llevada a cabo en 2006 se realizó una nueva clasificación de la marihuana a partir de su ADN y así, lo que anteriormente era *cannabis sativa* actualmente se denomina *indica*, la cual contiene altos contenidos de THC con efecto estimulante; *cannabis indica* se conoce como *afgana*, ésta contiene una concentración equilibrada de THC y CBD con efectos sedativos y relajantes, útil en ansiedad, insomnio y espasmos musculares⁽²⁰⁾ y por último, *cannabis ruderalis* denominada por su composición de ADN como *sativa*, que contiene bajas concentraciones de THC y altas

concentraciones de CBD, considerándola candidata para la producción de medicamentos sin los efectos colaterales de las dos anteriores^(24,26) (*Tabla 1*).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es obtener la información sobre los cannabinoides y la evidencia más sólida existente con respecto al uso del dronabinol en pacientes que han presentado pérdida de peso y apetito por enfermedades terminales así como VIH e incluso el paciente anciano, tratando de dilucidar si existe un impacto benéfico en su empleo para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se lleva a cabo una revisión de la bibliografía utilizando como buscador PubMed con las palabras clave en lenguaje MeSH *palliative care, cannabinoids, cachexia, dronabinol, appetite*, de 1990 a 2018, limitado a humanos, obteniendo un total de 259 artículos, de los que se eliminan 210 por repetirse o por no incluir información sobre el apetito, el dronabinol o la ganancia de peso, dejando un total de 51 artículos para revisión, posterior a la revisión y lectura de los artículos se eliminan 10, cuatro por no poder tener acceso al texto completo y seis más por no proporcionar información relacionada con la ganancia de peso o mejoría del apetito con el uso de dronabinol, dejando un total de 42 artículos para su análisis por contar con información de interés sobre este tema, por lo que se admiten para la descripción, y se agregan nueve artículos más, con una búsqueda independiente, que contenían información en general sobre la marihuana (*Figura 1*).

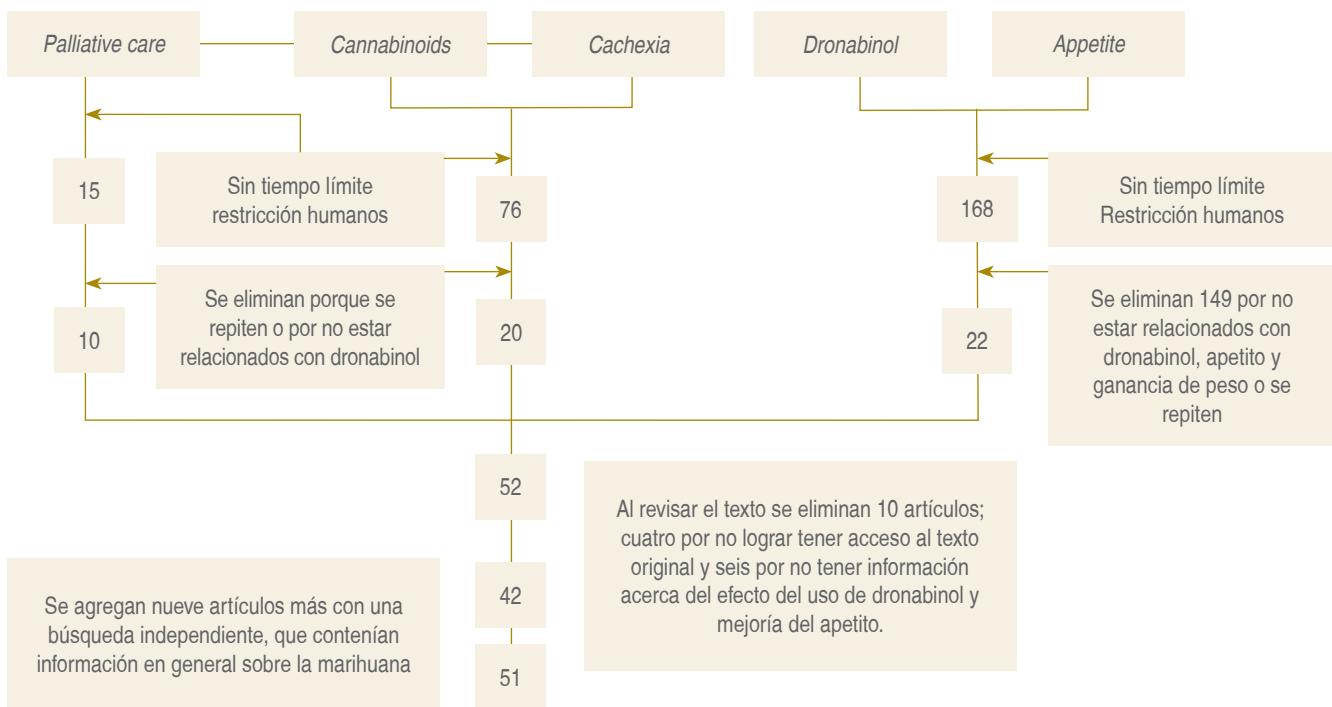
RESULTADOS

Del total de 51 artículos revisados se obtuvieron nueve estudios experimentales, 10 revisiones sistematizadas y un metaanálisis así como 31 artículos donde se habla de recomendaciones, algunas sugerencias del manejo, además de información en la que se comprueba la eficacia del dronabinol a diversas dosis, comparada contra placebo o incluso megestrol, el cual es un fármaco de origen estrogénico que está aprobado para la ganancia de peso⁽²⁸⁾. Un estudio piloto desarrollado por Struwe Melissa y colaboradores refiere que los pacientes presentan aumento de peso de 0.5 kg al cabo de cinco semanas de intervención con dronabinol a dosis de 5 mg, del cual 1% del peso fue por tejido graso⁽²⁹⁾. Mattes RD y su equipo, con un grupo de 24 pacientes conformado por 12 mujeres y 12 hombres, reportan que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de intervención con dronabinol contra el grupo placebo⁽³⁰⁾. Beal JE y colegas describen que existe una estabilización del peso en pacientes a quienes se administra dronabinol; sin embargo, presentan una $p = 0.14$, pero con respecto al apetito muestran una gran mejoría con una $p = 0.05$ y en cuanto a

Tabla 1: Terminología de las subespecies de cannabis.

Término anterior	Nuevo término	Contenido
Sativa	<i>Indica</i>	Alto contenido de THC
Indica	<i>Afganica</i>	Contenido equilibrado de THC y CBD
Ruderalis	<i>Sativa</i>	Uso industrial. Bajo contenido de THC comparado con CBD

CBD = cannabidiol, THC = tetrahidrocannabinol. Leal-Galicia P.²⁴

**Figura 1:** Algoritmo de búsqueda de artículos.

la ganancia de peso no tienen un cambio estadísticamente significativo⁽³¹⁾. Por su parte, Jatoi A y colaboradores compararon en grupos de pacientes con dronabinol, dronabinol + megestrol y megestrol solo, y reportaron que 75% de los pacientes presentó aumento de apetito con megestrol contra 49% de aumento de apetito en el grupo de dronabinol con una $p = 0.0001$, lo descrito en el grupo que recibió dronabinol más megestrol refiere un aumento de apetito en 66% con una $p = 0.17$, en cuanto a la ganancia de peso se reportó en el grupo de dronabinol 3% comparado con 11% en el grupo de megestrol con una $p = 0.02$, cuando se comparó el grupo que recibió dronabinol y megestrol contra megestrol solo, no hubo diferencia significativa con una $p = 0.43$ ⁽³²⁾.

F Nauck y colaboradores analizaron a 67 pacientes con VIH/SIDA que consumieron marihuana fumada o vía oral, y observaron que hubo un aumento significativo en peso en el grupo de dronabinol y marihuana vs. placebo, de 3.2 kg vs. 1.3 kg para placebo⁽³³⁾. Strasser F y su equipo aleatorizaron a 243 pacientes, compararon calidad de vida y apetito; un grupo de intervención de dronabinol a dosis de 2.5 mg, un grupo placebo y otro grupo de THC 1 mg, esto dos veces al día, y reportaron un aumento de apetito en 73, 58 y 69% respectivamente⁽³⁴⁾; no obstante, DeJesus E y colegas realizaron un ensayo clínico que incluyó a 155 pacientes con VIH que presentaron pérdida de peso, a este grupo se le administró dronabinol por tres semanas y posterior a la administración del

fármaco se logró comprobar un aumento de 3.26 kilogramos en 113 de éstos, con una $p = 0.008$ ⁽³⁵⁾. Wilson MM y colaboradores realizaron un estudio piloto con la administración de dronabinol a 28 pacientes con anorexia-caquexia por 12 semanas, donde hubo un aumento de peso en un total de 21 pacientes reportando una $p = 0.007$ ⁽³⁶⁾. Patricia K y su equipo en un estudio incluyeron a 28 pacientes adultos masculinos portadores de VIH, en ellos se analizaron hormonas de la conducta alimentaria y la influencia que ejerce el cannabis sobre éstas demostrando que la ghrelina aumenta 42% por las mañanas al compararla contra placebo, la leptina aumenta 67.1% comparada contra placebo, con respecto al PPY, éste disminuye en el grupo de intervención y tiende a aumentar en el grupo placebo en 23.2%; la significancia estadística presenta una $p < 0.001$. Éste es uno de los primeros ensayos clínicos donde se involucran marcadores biológicos de la conducta de la alimentación con respecto a la administración de un derivado cannabinoides⁽³⁷⁾.

Al ser este tema controvertido ha motivado a diversos análisis, de aquí se han encontrado metaanálisis y revisiones, entre las que destaca la revisión de la literatura de Eduardo Bruera, que reportó que la ganancia de peso con dronabinol se logra con una dosis de 2.5 mg, siendo esto lo que originó el parteaguas para las futuras recomendaciones de posología de este fármaco⁽³⁸⁾. El tema fue retomado por Eliot M Berry y colaboradores agregando que los derivados de cannabinoides

aumentan el apetito, pero su efecto se perdía después de unos días; sin embargo, se recomendaba dronabinol oral para el tratamiento de la anorexia y la pérdida de peso en la infección por VIH⁽³⁹⁾. Bagshaw SM y colegas en su revisión de la literatura hacen mención del potencial encontrado en el THC en el manejo del síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con SIDA o cáncer, reportando que dosis de 2.5 mg de THC tres veces al día para los pacientes oncológicos habían demostrado un ligero aumento de peso así como mejoría del estado depresivo, mejoría del dolor, control de náusea y vómito. En cuanto a los pacientes con SIDA encontraron que presentaban estabilización del peso y en ocasiones un ligero aumento con el consumo de THC⁽⁴⁰⁾. Eduardo Bruera retoma el tema y lleva a cabo una revisión de la literatura mencionando la limitada evidencia sobre el impacto que tienen los cannabinoides en estimular el apetito, la información que se ha mostrado hasta esa fecha es positiva en estimular el apetito, pero negativa en cuanto a las ventajas nutricionales que puedan aportar por sí solos⁽⁴¹⁾. Corey S lleva a cabo un análisis de 15 ensayos clínicos en hasta 100 pacientes, llegando a la conclusión de que el dronabinol no mostró superioridad contra la administración de placebo⁽⁴²⁾. Esto ha llevado a una discusión sobre el papel que los derivados cannabinoides tienen en específico en la ganancia de peso y el apetito, dejando el campo abierto para realizar más ensayos clínicos, por lo cual Shing-Shing Yeh y colaboradores concluyen que para el manejo de la caquexia en pacientes ancianos se debe considerar al aporte calórico para mejorar esta situación. En cuanto a la intervención farmacológica el megestrol ha demostrado efectividad en el apetito en pacientes con VIH, pero se han enfatizado sus desventajas como causar tromboembolismo y alteraciones en glicemia. Con respecto al dronabinol la evidencia es principalmente anecdotica y tiene como desventaja que puede generar alucinaciones, sedación y somnolencia⁽⁴³⁾.

El dronabinol es un fármaco que ha presentado información controversial, por tal motivo Mantovani G y su equipo han realizado una nueva revisión de la bibliografía; sin embargo, la conclusión a la que llegaron hace notar que la evidencia generada no era suficiente para poder demostrar el impacto que tiene en el apetito y el peso⁽⁴⁴⁾. Al ver la gran controversia que giraba en torno al tema, en 2013 *The Cochrane Library*, encabezada por Lutge EE y colegas, llevó a cabo una revisión sistematizada enfocada básicamente en pacientes con VIH/SIDA y logró dilucidar que el dronabinol es superior al placebo con una $p = 0.04$, en cuanto al apetito mostró que 37% de los pacientes analizados tenían más hambre y a quienes se les administró placebo el apetito se presentó en 17%, con una $p = 0.05$, demostrando así que la ingesta calórica se ve aumentada con el uso de cannabinoides⁽⁴⁵⁾. Reuter SE y Martin JH en una revisión de los cannabinoides y el impacto que tienen en el síndrome de caquexia-anorexia, incluyen un total de 26 artículos, los resultados distan mucho de coincidir con los

anteriores, y revelan que existe escasa evidencia sólida para demostrar su eficacia, por lo que concluyen que hacen falta más ensayos clínicos⁽⁴⁶⁾. Otro punto retomado por Claudia Cabeza y colaboradores con respecto al síndrome de anorexia-caquexia donde reportaron 10 revisiones sistemáticas y tres estudios, entre ellos dos ensayos aleatorizados, observaron que no está claro si los cannabinoides logran o no un aumento de peso en pacientes con anorexia-caquexia, esto debido a que la evidencia es poco sólida, dejando como conclusión que podrían no tener ningún efecto en el apetito y probablemente su uso se asocia a efectos adversos frecuentes⁽⁴⁷⁾, mientras tanto Melissa E Badowski y su equipo incluyeron en su búsqueda pacientes con VIH/SIDA y cáncer, llegando a la conclusión de que la caquexia en pacientes con VIH/SIDA y cáncer está infraestimada. El dronabinol quizás sea un fármaco de tratamiento adicional adecuado en pacientes con anorexia y pérdida de peso en VIH/SIDA y cáncer, haciendo hincapié en que puede ser útil como coadyuvante; sin embargo, no sería útil como monoterapia. Con todo esto se genera polémica en torno a los beneficios que podría aportar a los pacientes así como los efectos adversos que con su administración pueden aparecer⁽¹⁰⁾.

Al continuar con esta incertidumbre Martin Mücke y colegas llevaron a cabo un metaanálisis donde concluyen que no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre seguridad, tolerancia y calidad de vida entre cannabinoides y placebo⁽¹³⁾.

Al identificar el problema de la pérdida de apetito y con ella el peso corporal diversos grupos se han dado a la tarea de formular recomendaciones y guías para su manejo. Gorter R refiere que los intentos anteriores para revertir la anorexia-caquexia han sido en general decepcionantes y en ese momento se estaban evaluando varios enfoques farmacológicos nuevos y prometedores que incluyen acetato de megestrol, sulfato de hidrazina, metoclopramida y dronabinol⁽¹¹⁾. Bruera E menciona que es importante brindar un buen apoyo alimenticio a pacientes con cáncer avanzado y SIDA para revertir la anorexia agregando que los corticosteroides también parecen producir un aumento del apetito, pero estos efectos son de corta duración; agrega que se están realizando estudios con la ciproheptadina, el sulfato de hidrazina y los cannabinoides para ver la utilidad en el tratamiento a largo plazo; él mismo, un año después, habla de que la evidencia del impacto que tienen los cannabinoides en estimular el apetito es positiva, pero escasa en cuanto a las ventajas nutricionales que puedan aportar por sí solos; sin embargo, pueden tener un punto extra a su favor que es la disminución de las náuseas por la unión a receptores 5-HT 3A, lo que favorecería la ingesta calórica^(7,8). Más tarde Inui A agrega que las estrategias farmacológicas y nutricionales pueden dar mejores resultados si se acompañan de psicoterapia⁽⁴⁸⁾. Conforme el tiempo transcurre Cardona D

llegaba a la conclusión de que los derivados estrogénicos y cannabinoides presentan una evidencia poco sólida aún; sin embargo, postula que la primera línea en el manejo de los síntomas de pérdida de peso son los corticoides y los derivados estrogénicos como el megestrol⁽¹²⁾. La aportación de L Scott Wilner y colaboradores es que la dosis de dronabinol para mejorar el apetito es de 2.5 mg cada 12 horas, con una dosis máxima de 20 mg al día, lo cual tiende a aumentar el apetito en desayuno y cena⁽¹⁴⁾.

Ernst G demuestra que el cannabis ha tenido buenos resultados para el manejo de los síntomas de pacientes en cuidados paliativos, y aporta que tiende a ser efectivo en el manejo de dolor neuropático, con moderado efecto antiemético, y en algún subgrupo de pacientes puede mejorar el apetito, pero en este último tiende a tener escasa evidencia⁽⁴⁹⁾.

Gullett N y su equipo sugieren que el manejo del apetito y la pérdida de peso se debe llevar a cabo con dietas hipercalóricas, estimulantes del apetito como esteroides y megestrol para coadyuvar la ingesta de los alimentos hipercalóricos, recalando que con los cannabinoides aún se están realizando estudios experimentales para demostrar su eficacia y seguridad⁽⁹⁾. Un punto de importancia es que posterior a la aprobación por la FDA de los derivados de cannabinoides para el manejo del apetito y la ganancia de peso, Ahmed AI y colegas mencionan de forma destacada que los efectos del dronabinol y la nabilona en el apetito tienden a ser en parte atribuidos a las consecuencias como la náusea en pacientes con quimioterapia o inmunodeficiencia, y que esto ha sido poco considerado en pacientes añosos⁽⁵⁰⁾. Beal JA dirige una carta al editor donde refiere que el dronabinol ha sido utilizado para el manejo de anorexia en pacientes con VIH y SIDA, encontrando que algunos de los pacientes que recibieron dronabinol presentaron ganancia de peso de hasta 2 kilogramos, pero que esto sólo se observa cuando se usa de forma apropiada, y finaliza el comentario haciendo notar que el dronabinol no ha mostrado propiciar el edema en los pacientes, por lo que podría ser una buena opción para el manejo de la anorexia⁽⁵¹⁾.

DISCUSIÓN

La presencia de pérdida de peso y apetito en un paciente enfermo siempre genera inquietud en los familiares, los cuidados paliativos deben englobar de manera continua no sólo al paciente y sus padecimientos, sino a su vez a toda su red de apoyo familiar, ya que esto genera bienestar. Hay que tener claro que el manejo de un paciente que está en cuidados paliativos, quimioterapia, los ancianos y quienes viven con VIH es muy complejo y se deben cubrir muchos puntos.

Se ha discutido con grupos de expertos la forma en que se podrían manejar los síntomas de la pérdida de peso y apetito en pacientes en cuidados paliativos, VIH, o ancianos, viendo

que hasta la fecha no existen lineamientos específicos para este manejo. La evidencia hasta el momento ha resaltado que el dronabinol, el cual es un fármaco derivado de cannabinoides, tiene un potencial para el manejo de estos síntomas; sin embargo, hasta la fecha los resultados no han sido contundentes; los ensayos clínicos han mostrado resultados favorables, pero no son tan sólidos, dejando el tema con cierta incertidumbre. Ya se ha iniciado un estudio más exhaustivo de los efectos que el dronabinol puede tener, analizando a nivel molecular si existe o no un cambio en las hormonas reguladoras del apetito; no obstante, no hay que olvidar que los pacientes en condiciones especiales como cáncer terminal, VIH, e incluso ancianos no tienen todos sus sistemas funcionando de forma íntegra.

Se ha descrito que el dronabinol tiene impacto en el apetito; sin embargo, con el paso de los días, el efecto pareciera disminuir e incluso perderse. Ese posible efecto no había sido reportado con antelación, pero podría limitar en gran medida la utilidad de estos fármacos. Por otro lado, el surgimiento de esta información también hizo resaltar que no todos los pacientes respondían de igual forma con estos fármacos, por lo que es muy probable que existan ciertas características individuales que no se han estado considerando y que podrían ser los puntos clave para poder decidir quiénes son los pacientes que se beneficiarían con esta terapia logrando distinguirlos de aquéllos que no responderían, e incluso tendrían mayor número de efectos adversos. Hay quienes han postulado que el potencial del dronabinol en estos pacientes se debe a su importante efecto en disminuir las náuseas y vómito que pueden aparecer con ciertos tratamientos, entre los que se incluye la quimioterapia, observando que al disminuir la náusea o el vómito es altamente probable que el paciente logre tener apetito y así la necesidad de ingerir algún alimento, favoreciendo su manejo.

No obstante, el dronabinol no es el único fármaco que se ha postulado para el manejo de estos síntomas, hay otras opciones para el manejo de la pérdida de peso en pacientes en cuidados paliativos, VIH, ancianos y pacientes en tratamiento de quimioterapia. De los resultados obtenidos se destaca que el megestrol ha demostrado mayor efectividad para la ganancia de peso y aumento del apetito, por otra parte los corticosteroides parecen ser efectivos; sin embargo, no tanto como el anterior, el dronabinol aún no presenta evidencia sólida para el manejo de estos síntomas, pero ha logrado demostrar que puede aumentar el apetito y generar ganancia de peso e incluso mantener estable el peso corporal de los pacientes. Otro punto que podría posicionar al dronabinol como opción de tratamiento es que es útil para el manejo del dolor, lo que podría darle una superioridad con respecto al megestrol, el cual no tiene ningún efecto en la vía del dolor, además de que su uso tiene reportes de generar trombosis venosa. En cuanto a los corticosteroides, se sabe bien que tienen un papel importante en la modulación de dolor; no

obstante, también se sabe de su impacto en el sistema inmunológico y de que propician infecciones, además de que suprimen algunos ejes hormonales al ser utilizados de forma constante; estos efectos no han sido reportados ni observados con el uso de dronabinol.

El manejo de la pérdida de peso y apetito en pacientes en cuidados paliativos, VIH, y ancianos no es una tarea fácil de llevar a cabo y no existe un manejo único o una monoterapia que resuelva el problema, se debe individualizar el manejo de cada uno, abarcando el aporte nutricio en el que se recomienda una dieta hipercalórica, y se debe recordar que la mayoría de estos pacientes acompaña su enfermedad de síntomas que perpetúan la inapetencia como la parosmia, por lo que se ha sugerido que agregar fármacos antieméticos puede contribuir a que se continúe con la ingesta de alimentos. El uso de psicoterapia ha demostrado tener impacto para estimular el apetito, por lo que agregarla al manejo de estos pacientes es una buena recomendación. Una vez llevados a cabo estos manejos se debe considerar agregar un fármaco orexigénico, individualizando las características del paciente, el dronabinol podría ser de primera línea en aquellos pacientes cuya enfermedad se acompaña de dolor, síndromes de inmovilidad, o incluso de alguna infección que

se vería agravada con el uso de corticosteroides o derivados estrogénicos.

CONCLUSIÓN

El manejo del apetito y pérdida de peso en pacientes en cuidados paliativos, VIH, ancianos o en tratamiento de quimioterapia debe ser una tarea multidisciplinaria que involucra a personal de nutrición, psicología y médicos.

Se debe individualizar a cada paciente y ajustar el manejo de acuerdo a las características que se presentan al momento de la valoración inicial e irse modificando conforme se genere la evolución de su enfermedad.

El dronabinol es un fármaco útil para el manejo de la pérdida de apetito y peso; sin embargo, no se debe emplear como monoterapia, sino que debe acompañarse de una dieta hipercalórica y de ayuda psicológica.

El dronabinol es un fármaco de primera elección para el manejo de la pérdida de apetito y peso cuando la historia natural de la enfermedad se acompaña de náusea o vómito así como de dolor, esto por su efecto en estos síntomas. Su uso no se ha asociado con aumento de infecciones, supresión de ejes hormonales o trombosis.

REFERENCIAS

1. Aggarwal SK. Use of cannabinoids in palliative medicine. *Curr Oncol*. 2016;23:S33-S36.
2. Martin BR, Wiley JL. Mechanism of action of cannabinoids: how it may lead to treatment of cachexia, emesis, and pain. *J Support Oncol*. 2004;2:305-314; discussion 314-6.
3. Vigano A, Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia in advanced cancer patients. *Cancer Surv*. 1994;21:99-115.
4. Harrold JA, Williams G. The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br J Nutr*. 2003;90:729-734.
5. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:625-636.
6. Bruera E. Current pharmacological management of anorexia in cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. 1992;6:125-130; discussion 132, 137.
7. Bruera E. Is the pharmacological treatment of cancer cachexia possible? *Support Care Cancer*. 1993;1:298-304.
8. Beal JA. Appetite effect of dronabinol. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:1524-5.
9. Gullett N, Rossi P, Kucuk O, et al. Cancer-induced cachexia: a guide for the oncologist. *J Soc Integr Oncol*. 2009;7:155-169.
10. Badowski ME, Kwesi YP. Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:643-651.
11. Gorter R. Management of anorexia-cachexia associated with cancer and HIV infection. *Oncology (Williston Park)*. 1991;5:13-17.
12. Cardona D. Pharmacological therapy of cancer anorexia-cachexia. *Nutr Hosp*. 2006;21:17-26.
13. Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:220-234.
14. Wilner LS, Arnold RM. Cannabinoids in the treatment of symptoms in cancer and AIDS #93. *J Palliat Med*. 2006;9:802-804.
15. Nauck F, Klaschik E. Dronabinol (delta9-tetrahydrocannabinol) in long-term treatment. Symptom control in patients with multiple sclerosis and spasticity, neuropathic pain, loss of appetite and cachexia. *Schmerz*. 2004;18:S26-30.
16. Karen Rocco, Food and Drug Administration. Department of Health & Human Services. Anda 78-292.
17. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer*. 2003;11:137-143.
18. Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese medicine: are some traditional indications referenced in ancient literature related to cannabinoids? *Front Pharmacol*. 2017;8:108.
19. Gould J. The cannabis crop. *Nature*. 2015;525:S2-3.
20. Beutler JA, Marderosian AH. Chemotaxonomy of cannabis. I. Crossbreeding between cannabis sativa and *C. ruderalis*, with analysis of cannabinoid content. *Econ Bot*. 1978;32:387-394.
21. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:225-234.
22. Huerta LJ, Ortega MJ, Vargas CE, et al. Cannabinoides: desde la ciencia a la controversia. *Alerg Asma e Inmunol Pediatr*. 2017;26:16-20.
23. Grottenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4:507-530.
24. Leal-Galicia P, Betancourt D, González-González A, et al. Breve historia sobre la marihuana en Occidente. *Rev Neurol*. 2018;67:133-140.
25. Moreau JJ. Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale: Études Psychologiques. Fortin, Masson et C., Paris (Francia), 1845. Prefacio de H. E. y sin paginación.

26. Schluttenhofer C, Yuan L. Challenges towards revitalizing hemp: a multifaceted crop. *Trends Plant Sci.* 2017;22:917-929.
27. Kánter CI. Los caminos de la legalización de la marihuana en México.
28. Sacks N. Case report: the effect of tetrahydrocannabinol on food intake during chemotherapy. *J Am Coll Nutr.* 1990;9:630-2.
29. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* 1993;27:827-831.
30. Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, et al. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;49:187-195.
31. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:89-97.
32. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol.* 2002;20:567-573.
33. Nauck F, Klaschik E. Cannabinoids in der palliativtherapie des anorexie-cachexie-syndroms. *Der Schmerz.* 2004;18:197-202.
34. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabis-incachexia-study-group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3394-3400.
35. DeJesus E, Rodwick BM, Bowers D, et al. Use of dronabinol improves appetite and reverses weight loss in HIV/AIDS-infected patients. *J Int Assoc Physicians Aids Care* 2007;6:95-100.
36. Wilson MM, Philpot C, Morley JE. Anorexia of aging in long term care: is dronabinol an effective appetite stimulant?—a pilot study. *J Nutr Health Aging.* 2007;11:195-198.
37. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res.* 2012;1431:46-52.
38. Bruera E. Clinical management of anorexia and cachexia in patients with advanced cancer. *Oncology.* 1992;49:35-42.
39. Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther.* 2002;95:185-190.
40. Bagshaw SM, Hagen NA. Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literature. *J Palliat Care.* 2002;18:111-122.
41. Bruera E, Castro M. Cannabinoids in supportive care: are they necessary? *Support Care Cancer.* 2003;11:133-134.
42. Corey S. Recent developments in the therapeutic potential of cannabinoids. *P R Health Sci J.* 2005;24:19-26.
43. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological treatment of geriatric cachexia: evidence and safety in perspective. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:363-377.
44. Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer.* 2010;18:1-9.
45. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD005175.
46. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of Cannabis in cancer cachexia-anorexia syndrome. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:807-812.
47. Cabeza C, Corsi O, Pérez CP. Are cannabinoids an alternative for cachexia-anorexia syndrome in patients with advanced cancer? *Medwave.* 2017;17:e7130.
48. Inui A. Recent development in research and management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2005;32:743-749.
49. Ernst G, Kongsgaard UE. Use of cannabinoids in palliative medicine. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128:822-825.
50. Ahmed AI, Van den Elsen GA, Van der Marck MA, et al. Medicinal use of cannabis and cannabinoids in older adults: where is the evidence? *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:410-411.
51. Beal JA. Appetite effect of dronabinol. *J Clin Oncol.* 1994;12:1524-1525.