

# Efecto del uso de preparados artesanales de cannabis sobre la calidad de vida en pacientes con gliomas de alto grado: estudio de seguimiento de casos

Diego Cruz<sup>1</sup>, Karina Vergara<sup>1</sup>, Camilo Valenzuela<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Fundación Daya,  
Santiago de Chile

**Resumen:** Los gliomas de alto grado son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en el adulto y representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la práctica neuroquirúrgica. De este tipo de neoplasias el glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más común y agresivo. Las manifestaciones clínicas de los gliomas malignos son variadas y dependen, en gran medida, de la localización de la lesión. Además de lo asociado estrictamente al daño motor o sensitivo que se puede encontrar según la propia localización de la enfermedad, todo daño cerebral supone, en mayor o menor medida, una disfunción neuropsicológica. A mediados de la primera década de este siglo se desarrolló un primer ensayo clínico piloto en fase I para evaluar el efecto de la administración de THC en pacientes con GBM que habían sufrido una recaída del tumor original. En ese ensayo se obtuvieron datos esperanzadores que indicaban que el THC no produce ningún efecto tóxico en los pacientes y que sugerían que éste compuesto es capaz de actuar contra las células del tumor.

El objetivo del presente trabajo es describir el seguimiento de pacientes con gliomas de alto grado usuarios de extractos artesanales de *Cannabis sativa* mediante controles médicos y la aplicación de un test estandarizado para medir calidad de vida. Se utiliza el cuestionario de Calidad de Vida para Cáncer (QLQ-C30). En la mayor parte de los ítems se obtienen buenos resultados, de estos se decide exponer los resultados de la evolución de autopercepción de calidad de vida cuyo rango oscila entre 10 y 70 y se obtiene un promedio de 66. Desde la historia clínica de los pacientes y sus redes de apoyo se relatan buenos resultados con el uso de extractos artesanales de cannabis (EAC) en el manejo de síntomas ansiosos, dolor, sueño, náuseas, vómitos, apetito y convulsiones. No se han reportado efectos adversos severos serios asociados al tratamiento. Se requiere la realización de un mayor número de ensayos clínicos que demuestren que el uso de extractos de *Cannabis sativa* tiene un efecto positivo sobre la calidad de vida al ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento de los gliomas de alto grado, así como estudios de seguimiento de estos pacientes que evalúen calidad de vida además de aspectos clínicos y efectos adversos.

**Palabras Clave:** *Calidad de vida, Cannabis Sativa, gliomas de alto grado, glioblastoma.*

## INTRODUCCIÓN

Los gliomas de alto grado son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en el adulto y representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la práctica neuroquirúrgica. El tratamiento óptimo continúa siendo debatido, y a pesar del uso de terapia agresiva, la supervivencia media suele ser menor de 2 años (Cancela et al., 2001). De este tipo de neoplasias el glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más común y agresivo, siendo además extremadamente quimiorresistente. El GBM corresponde a un glioma infiltrante con

cambios anaplásicos difusos, con alto potencial de proliferación, áreas de necrosis y alto grado de vascularización (OMS grado IV). Corresponden a un 50% de los gliomas (CBTRUS, 2009; Louis et al, 2007).

Las manifestaciones clínicas de los gliomas malignos son variadas y dependen, en gran medida, de la localización de la lesión. Además de lo asociado estrictamente al daño motor o sensitivo que se puede encontrar según la propia localización de la enfermedad, todo daño cerebral supone, en mayor o menor medida, una disfunción neuropsicológica (Pinto-Marín et al, 2006). Sumado a esto, los cuadros depresivos son frecuentes, en efecto durante los 8 primeros meses desde el diagnóstico 15-20% de los pacientes están clínicamente depresivos (Rooney et al., 2011a; Rooney et al., 2011b).

El tratamiento habitual del GBM es la resección total seguida de radio-quimioterapia. Con este esquema se ha demostrado una sobrevida de 14,6 meses en comparación con 12,1 meses en aquellos pacientes que sólo tuvieron radioterapia ( $P < 0.001$ ) (Stupp et al., 2009). Pocos estudios originales midieron la calidad de vida durante y después de la quimioterapia, por lo que ha sido imposible de evaluar (Glioma Meta-analysis Trialists, 2009).

En modelos animales de glioma, la combinación de THC, o de THC y CBD, con temozolomida demostró producir un efecto más potente comparado al que produjeron esos mismos fármacos cuando se administraron de manera no combinada (Torres et al., 2011). Resultados similares se han obtenido cuando los cannabinoides se administraron de manera conjunta con radioterapia en gliomas (Scott et al., 2014).

Hasta la fecha, sólo se han completado dos estudios clínicos con cannabis en glioblastoma. El primer ensayo clínico corresponde a un estudio piloto fase I (los estudios en fase I buscan analizar sobre todo la posible toxicidad asociada al tratamiento con un nuevo fármaco) que evaluó el efecto de la administración intracraneal de THC en pacientes con GBM que habían sufrido una recaída del tumor original. En este ensayo, se obtuvieron resultados esperanzadores que indicaron que el THC no produce ningún efecto tóxico en los pacientes y se sugería que éste compuesto es capaz de actuar contra las células del mismo tumor (Guzmán et al., 2006). Por otro lado, el año 2016 se completó otro ensayo clínico en el cual se analizó la acción combinada del fármaco Sativex (nabiximols) en conjunto con temozolomida en pacientes con GBM recidivado (identificador en Clinical trials.gov: NCT01812616). Sin bien aún no se publican los resultados en revistas revisadas por pares, el laboratorio publicó resultados preliminares que muestran que los pacientes tratados con el extracto de cannabis tuvieron una tasa de supervivencia del 83% en un año, en comparación con el 53% en la cohorte de placebo ( $p = 0.042$ ). La supervivencia media para el grupo tratado fue superior a 550 días en comparación con 369 días en el grupo de placebo (GW Pharmaceuticals, 2017).

Por otro lado, el concepto de calidad de vida ha experimentado un auge en los últimos años, pasando a ser uno más de los objetivos en multitud de ensayos clínicos comparativos. Sin embargo, existen escasos estudios enfocados de forma específica en pacientes con afectación neoplásica del sistema nervioso.

El concepto de “calidad de vida” tiene múltiples definiciones, entre ellas se ha descrito como “la evaluación subjetiva de la vida en su conjunto” (De Haes, 1988) o como “la aceptación

y grado de satisfacción de los pacientes acerca de su capacidad funcional en relación con la que perciben como posible o ideal” (Cella & Cherin, 1988).

Actualmente es posible encontrar una multitud de escalas a la hora de tratar de cuantificar calidad de vida. Todas ellas deben reunir los siguientes requisitos: ser sencillas, haber pasado por una validación previa y realizar la medida de una forma cuantitativa en la medida de lo posible (Pinto-Marín et al, 2006).

Para esta investigación se utilizó el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-30) Version 3.0 (Aaronson et al., 1993), debido a que se encuentra validado en Chile en una población de pacientes con cáncer de mama (Irrázaval et al., 2013).

El objetivo de ésta investigación es describir el seguimiento de pacientes con gliomas de alto grado usuarios de extractos artesanales de Cannabis sativa (EAC) mediante controles médicos y la aplicación de un test estandarizado para medir calidad de vida.

## **1. MÉTODO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **1.1. Sujetos**

Se reclutaron 6 sujetos de sexo masculino (tabla 1) con diagnóstico de Glioma de alto grado, 5 GBM y un Oligodengrogloma anaplásico (sujeto 3). Todos los pacientes acuden por consulta espontánea a Fundación Daya, 5 pacientes tenían uso previo de extractos artesanales de *Cannabis sativa* antes de la aplicación del cuestionario, sólo en el sujeto número 6 se aplica el cuestionario sin uso previo. Del grupo de pacientes, 5 habían pasado por cirugía y todos habían recibido quimio y/o radioterapia, la cual se encontraba finalizada o en curso. Sólo el sujeto 6 se encontraba en tratamiento activo, sin mayores antecedentes médicos previos a su cuadro actual.

La media de edad de todos los participantes fue de 32 años y el rango de edad estuvo entre 23 y 43 años. Se solicitó consentimiento verbal y escrito por parte del paciente y de sus familiares para participar en el estudio.

### **1.2. Material**

Se utilizó el cuestionario de Calidad de Vida para Cáncer (QLQ-C30) desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) (Aaronson et al., 1993; Sprangers et al., 1998). Este instrumento consta de 30 ítems distribuidos en cinco escalas funcionales (funcionamiento físico; rol; funcionamiento social; funcionamiento emocional y funcionamiento cognitivo), y tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas-vómitos). Además, el cuestionario incorpora una escala global de salud/calidad de vida y algunos ítems individuales que evalúan distintos síntomas de la enfermedad y/o del tratamiento (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea e impacto financiero). Las preguntas se refieren a un período de tiempo de una semana y se emplea un formato de respuesta tipo Likert. En el anexo 1 se muestra un modelo de este instrumento.

Los controles médicos se iniciaron con el primer paciente en marzo de 2017, sin embargo la aplicación de los cuestionarios no se inició hasta marzo del 2018, el seguimiento se mantiene hasta la fecha.

Se realizaron controles médicos regulares (mensuales en la mayor parte de casos o bimensuales si estaba recibiendo radio/quimioterapia) para controlar la evolución de los pacientes y la aparición de posibles efectos adversos. De manera complementaria, se llevan a cabo reuniones entre los participantes e investigadores para discutir conceptos propios de la investigación como “Calidad de Vida” y “Salud”, además con intenciones de generar una red de apoyo entre los propios pacientes.

## 2. RESULTADOS

La edad media del grupo fue de 32,5 años, mientras el rango de edad estuvo entre los 23 y 43 años (Tabla 1). La dosis promedio ingerida diariamente fue de 10,5 mg de CBD y 4,1 mg de THC, mientras que el rango de dosis estuvo entre 1,3 mg a 33.3 mg de CBD y 0,5 mg a 13,1 mg de THC (Tabla 1).

El tiempo medio de tratamiento con extractos artesanales fue de 374 días, con un rango entre 105 y 631 días (Tabla 1).

El tiempo medio desde el diagnóstico fue de 86,4 semanas, con un rango entre 35 y 308 semanas, mientras que el tiempo medio desde la operación es de 80 semanas, con un rango entre las 21 y las 132 semanas. Estos resultados se toman como una medida de la sobrevivencia desde el diagnóstico y desde la operación.

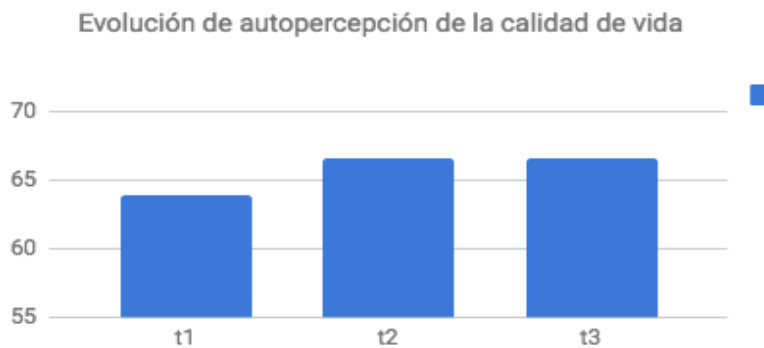
Tabla 1: Resumen de las características de los pacientes y tratamiento

Paciente	Edad	Sexo	Total de días en tratamiento con cannabis	Dosis diaria total CBD/THC (mg/ml)	Tiempo desde diagnóstico primario (semanas)	Tiempo desde operación (semanas)
1	33	M	520	6,7 / 2,67	99	99
2	32	M	631	33,3 / 13,1	132	132
3	43	M	526	1,7 / 0,7	91	86
4	30	M	263	16,7 / 6,6	308	x
5	23	M	199	1,3 / 0,5	75	62
6	34	M	105	3,3 / 1,3	35	21
Media	32,5	M	374	10,5 / 4,1	86,4	80

Fuente: (Cruz, Vergara, Valenzuela, 2018)

En cuanto a la calidad de vida, en los ítems funcionales evaluados a través del cuestionario, se obtuvieron puntajes altos indicando en general una buena calidad de vida. Este resultado es reforzado por el puntaje medio obtenido en la escala global de salud (66,7) y por el aumento de la autopercepción de calidad de vida en el tiempo (Figura 1).

Figura 1: Evolución de autopercepción de la Calidad de Vida



Fuente: (Cruz, vergara, Valenzuela, 2018)

- Los puntajes medios por cada ítem evaluado se pueden observar en la tabla 2.
- Dado el bajo número de participantes se decidió no hacer pruebas de significancia estadística.
- Hasta la fecha, todos los pacientes continúan en tratamiento con extractos de Cannabis sativa de preparación artesanal, de manera voluntaria sin interrupciones. Tampoco se reportan cuadros infecciosos asociados a su uso.
- No se han reportado efectos adversos severos asociados al tratamiento. Sin embargo, se reportó un status convulsivo en uno de los sujetos debido a la interrupción del tratamiento.
- Los efectos secundarios más comúnmente reportados fueron: somnolencia, alteración de memoria a corto plazo, boca seca y palpitaciones.
- No se reportaron interacciones medicamentosas con Levetiracetam ni con uso de AINEs.

Tabla 2: Puntaje obtenido por ítem evaluado en cuestionario EORTC QLQ-30 V3

	Media	Ínimo	Máximo
Funcionamiento Físico	72,5	13,3	100,0
Rol	71,9	0,0	100,0
Disnea	0,0	0,0	0,0
Dolor	34,4	0,0	100,0
Fatiga	37,5	0,0	83,3
Insomnio	25,0	0,0	100,0
Apetito	4,2	0,0	33,3
Náuseas/vómitos	6,3	0,0	33,3
Constipación	18,8	0,0	66,7
Diarrea	6,3	0,0	33,3
Función Cognitiva	69,8	16,7	100,0

	Media	ínimo	Máximo
Función Emocional	80,7	50,0	100,0
Funcionamiento social	60,4	0,0	100,0
Funcionamiento financiero	58,3	0,0	100,0
Escala Global de Salud	66,7	0,0	100,0

Fuente: (Cruz, Vergara, Valenzuela, 2018)

### 3. DISCUSIÓN

Existen varios aspectos cuanto menos problemáticos a la hora de evaluar de forma correcta la calidad de vida. Desde la investigación cuantitativa, debe quedar claro que está justificado medir la calidad de vida únicamente dentro de un ensayo clínico comparativo, en el que se enfrentan dos o más opciones de tratamiento (Espinosa et al., 1998). Por el contrario, su medición no está justificada a título individual, puesto que las escalas no han sido diseñadas para este propósito, pudiéndose hallar variaciones sin significado clínico. Sin embargo, el propio concepto de calidad de vida está cada vez más en discusión por parte de los y las pacientes, lo que ha supuesto que sea un objetivo más en múltiples investigaciones. Es en este contexto que, de igual manera, se decide aplicar el cuestionario citado, a pesar de que por el momento no se realiza comparación con otro(s) tratamiento(s). Destacando que algunos pacientes refieren haber utilizado hasta 15 tipos de terapias diferentes desde el momento del diagnóstico, porque permiten un análisis descriptivo más ordenado al momento de evaluar distintos aspectos de la salud/calidad de vida de los pacientes.

Es destacable que desde la historia clínica de los pacientes y sus redes de apoyo refieren buenos resultados con el uso de extractos artesanales de *Cannabis sativa* en el manejo de síntomas ansiosos, dolor, sueño, náuseas, vómitos, apetito y convulsiones tanto en fase activa de quimioterapia y radioterapia como en fases de seguimiento o en contexto de cuidados paliativos.

### CONCLUSION

Se requiere la realización de ensayos clínicos para evaluar el uso de extractos de *Cannabis sativa* como coadyuvantes en el tratamiento de los gliomas de alto grado además de estudios de seguimiento de estos pacientes que evalúen de manera efectiva la calidad de vida así como aspectos clínicos y efectos adversos.

### AGRADECIMIENTOS

Mi total gratitud en primera instancia a los sujetos de estudio y su red de apoyo por su gran disposición y cooperación en este estudio. Agradecer a Karina Vergara, Camilo Valenzuela, Pablo Romero y todo el equipo de Fundación Daya por su trabajo incansable. A Olivia y Daniela por su compañía y paciencia en el proceso.

### REFERENCIAS

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A,

Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.

Cancela, P., Mateo, O., Delgado, P., García Leal, R., Gutiérrez, F., Fernández Carballal, C., & Carrillo, R. (2001). 4. Gliomas de alto grado. Valoración de diferentes opciones terapéuticas. *Neurocirugía*, 12(3), 233. doi:10.1016/s1130-1473(01)70790-7.

CBTRUS (2009). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. [www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org)

Cella DF, Cherin EA. Quality of life during and after cancer treatment. *Comprehens Therapy* 1988; 14: 69-75.

De Haes JCJM. Quality of life: conceptual and theoretical considerations. En Watson M, Greer S, Thomas C, eds. *Psychosocial Oncology*. Oxford, Pergamon Press, 1988; 61-70.

Espinosa E, Zamora P, Cubillo A. Calidad de vida en Oncología. En: González Barón M ed. *Oncología Clínica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 261-7.

Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, Ravina J y cols. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006; 95: 197- 203.

Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. 21 octubre 2002.

GW Pharmaceuticals. Comunicación periodística. 2017 <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-achieves-positive-results-phase-2-proof-concept-study-glioma>

Irarrázaval ME, Rodríguez P, Fasce G, Silva F, Waintrub H, Torres C, et al. Calidad de vida en cáncer de mama: Validación del cuestionario BR23 en Chile. *Rev Med Chile*. 2013;141:723-734.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC , 2007.

Pinto-Marin A, Gómez-Raposo C, González-Barón M. Evaluación de la calidad de vida en el tratamiento de los pacientes oncológicos con patología neurológica tumoral severa. En: Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica, Uso de los fármacos antiepilépticos en oncología. Madrid: SEOM, 2006.

Scott KA, Dalglish AGLiu WM. The combination of cannabidiol and Delta9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther* 2014; 13: 2955-67.

Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, Bjordal K, Blazeby J, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res.* 1998;7(4):291-300.

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, vanden Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC- NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.

Rooney AG, Carson A, Grant R: Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:61–76. a

Rooney AG, McNamara S, Mackinnon M, Fraser M, Rampling R, Carson A, Grant R: Frequency, clinical associations, and longitudinal course of major depressive disorder in adults with cerebral glioma. *J Clin Oncol* 2011, 29:4307–4312. b

Torres S, Lorente M, Rodriguez-Fornes F, Hernandez-Tiedra S y cols. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 90- 103.



**Anexo 1, QLQ-C30**

Estamos interesados en conocer algunas cosas de usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones «acertadas» o «desacertadas». La información que nos proporcione será confidencial.

Pregunta	No	Sí
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de la compra o maletas?	1	2
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado en la silla la mayor parte del día?	1	2
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2
6. ¿Tiene algún impedimento para hacer su trabajo o las tareas y arreglos del hogar?	1	2
7. ¿Es usted totalmente incapaz de realizar un trabajo profesional o las tareas y arreglos del hogar?	1	2

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	En Absoluto	Un Poco	Bastante	Mucho
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido?	1	2	3	4

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	En Absoluto	Un Poco	Bastante	Mucho
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4
27. ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades diarias?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

**Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted.**

29. ¿Cómo valoraría su condición física general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente