

Consumo de sustancias, adicción y cáncer. Puntos clave

Drugs use, addiction and cancer. Main points

Rosa Hernández-Ribas, MD, Ph D^{1,2,3}, María Lleras de Frutos^{2,4},
Cristian Ochoa Arnedo, PhD^{2,3}

Recibido: 28/06/2016

Aceptado: 14/07/2016

Resumen

En esta revisión nos proponemos realizar una actualización acerca de tres aspectos que son objeto de interés y/o controversia en el campo de las adicciones en Oncología. En primer lugar nos centraremos en el papel del consumo de sustancias como factor de riesgo tanto en el desarrollo como en la evolución del cáncer. En el momento actual existen datos contrastados acerca de tabaco y alcohol, pero es menos conocido el posible papel de otras drogas como la marihuana o los opioides. Estudios recientes muestran resultados interesantes acerca de estas drogas. En segundo lugar revisaremos un problema de interés creciente en Oncología, el llamado consumo aberrante de opioides prescritos médicamente. Se trata de un concepto descrito en dolor crónico no oncológico y actualmente, queda pendiente delimitar su prevalencia y características específicas en los pacientes oncológicos. Finalmente discutiremos el posible papel de la marihuana en el tratamiento de síntomas asociados al cáncer o de los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos. Se trata de un tema de gran complejidad y los resultados obtenidos de la investigación realizada hasta la fecha están probablemente sesgados por aspectos no científicos como las limitaciones legales.

Palabras clave: Adicciones, Oncología, opioides, marihuana, limitaciones legales

¹Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. CIBERSAM.

²Unidad de Psico-Oncología. Institut Català d'Oncologia. Barcelona

³Universitat de Barcelona

⁴Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Correspondencia: Rosa Hernández-Ribas.
Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari de Bellvitge.
c) Feixa Llarga s/n. L'Hospitalet de Llobregat, 08907.
Teléfono: 932607922.
Fax: 932607658.
Mail: mrhernandez@bellvitgehospital.cat

Summary

In this review we have conducted an update on three points of interest and/or controversy in the field of addiction in Oncology. Firstly, we focus on the role of substance use as a risk factor in the development and progression of cancer. In this sense, alcohol and tobacco have been widely studied but little is known about other drugs such as marijuana or opioids. Recent works show interesting results about the potential role of these drugs. Secondly we review the aberrant use of medically-prescribed opioids, an issue of growing interest in oncology. It is a concept described in non-oncologic chronic pain but to date, little is known about its relevance and its features in oncologic patients. Finally we discuss the possible role of marijuana in the treatment of cancer symptoms or chemotherapeutic side effects. This is an issue of great complexity and the research conducted on is probably biased by non-scientific aspects as legal constraints.

Key words: Addiction, Oncology, opioids, marijuana, legal constraints.

INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias en pacientes oncológicos constituye un territorio frecuentemente inexplorado, habiendo recibido probablemente menor atención de la que merecería por su repercusión sobre la salud de los pacientes y su potencial influencia sobre el pronóstico global de la enfermedad. Resulta difícil establecer de forma global la prevalencia de los trastornos por uso de sustancias en pacientes con cáncer debido a su heterogeneidad y probablemente a la falta de una valoración sistemática al respecto. De todas formas existen algunos datos referidos a sustancias concretas y en este sentido, se ha descrito que entre un 7-17 % de los pacientes con cáncer avanzado pueden presentar un consumo de alcohol por encima de los límites de riesgo y se ha establecido para el resto de sustancias una prevalencia similar a la existente en población general, que correspondería al 0,5-1,5 % (Miovic et Block, 2007).

En esta revisión nos proponemos realizar una actualización acerca de tres aspectos que son objeto de interés y/o controversia en el campo de las adicciones en el cáncer. En primer lugar revisaremos el consumo de sustancias como factor de riesgo para el desarrollo de un cáncer así como su repercusión en la evolución clínica. En segundo lugar nos centraremos en el consumo aberrante de opioides en pacientes que presentan dolor y finalmente exploraremos uno de los temas más controvertidos en terapéutica antineoplásica, el uso

de marihuana para aliviar alguno de los síntomas del cáncer o de los efectos secundarios de la quimioterapia.

LAS ADICCIONES COMO FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER

A la hora de definir qué sustancias de abuso podrían favorecer el desarrollo de una enfermedad neoplásica existe un amplio consenso y evidencia científica acerca de los riesgos relacionados a tabaco y alcohol, pero existen menos datos referidos a los relacionados con el resto de sustancias.

Entre el 10 y el 30 % de las muertes por cáncer se relacionan en última instancia con el consumo de tabaco (Ferlay, Steliarova-Foucher, Lortet-Tieulent, Rosso, Coebergh, Comber et al, 2013; Jha, MacLennan, Chaloupka, Yurekli, Ramasundarahettige, Palipudi et al, 2015), habiéndose identificado unos 60 componentes del mismo con potencial mutagénico, entre los que cabría destacar los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los benzenos y las nitrosaminas (Gibbons, Byers et Kurie, 2014). Entre los cánceres más vinculados al consumo de tabaco, estarían el de pulmón, los de cabeza y cuello, y el de vejiga urinaria. En este sentido, el 90 % de los cánceres de pulmón se han vinculado al consumo de tabaco y los fumadores presentarían como mínimo una probabilidad tres veces mayor de desarrollar cánceres de cabeza y cuello o de vejiga que la población no fumadora (Chi, Day et

Neville, 2015; Mobley et Baum, 2015; Fucito, Czabafy, Hendricks, Kotsen, Richardson et Toll, 2016).

Si nos centramos en el alcohol, cada año se diagnostican 4,6 millones de cánceres en el mundo vinculados al consumo de bebidas alcohólicas (Ferlay, Shin, Bray, Forman, Mathers et Parkin, 2012; Lee et Hashibe, 2014), habiéndose relacionado su efecto carcinogénico con alguno de sus metabolitos como el acetaldehído. Los mecanismos de acción del acetaldehído incluirían la inducción del citocromo p450, la interferencia en la síntesis y reparación de DNA, el efecto mutagénico, las aberraciones cromosómicas y la metaplasia epitelial. Además induciría cambios en la respuesta inmune, alterando la función de las células de la serie blanca y condicionando una reducción del número de linfocitos y células blancas *natural killer* (Pezzuto, Buonaguro, Caponigro, Ionna, Starita, Annunziata et al, 2015).

Se considera que el alcohol puede incrementar el riesgo de padecer cánceres digestivos, de mama y de cabeza y cuello (Lee et Hashibe, 2014). En el caso de las neoplasias digestivas, el consumo perjudicial de alcohol se ha vinculado con el cáncer de esófago, de colon y de recto (Tarraga, Solera Albero et Rodríguez-Montes, 2014), habiéndose descrito un riesgo mayor en las localizaciones más distales del tracto digestivo (Moskal, Norat, Ferrari et Riboliet, 2007). Dentro del sistema digestivo debemos realizar especial mención al cáncer hepático, ya que el alcohol se considera el principal factor de riesgo para desarrollar un hepatocarcinoma en Norte América y Europa (Mazzanti, Arena et Tassi, 2016). De forma menos conocida se ha establecido una relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama, sobre todo en el grupo de mujeres postmenopáusicas, pasando a formar parte de las recomendaciones de dieta y hábitos saludables para disminuir el riesgo de cáncer en este colectivo (Hastert, Beresford, Patterson, Kristal et White, 2013). Además, según datos de la *International Agency for Research in Cancer (IARC)*, el consumo de alcohol podría multiplicar hasta 8 veces el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello (IARC, 2010 ; Chi et al, 2015). En esta línea, el *International Head and neck cancer epidemiology consortium* ha determinado

que, el 35% de los cánceres de cabeza y cuello pueden relacionarse con el tabaco y el alcohol, describiéndose un efecto multiplicador o sinérgico ante el consumo concomitante de ambos. De las investigaciones de este consorcio se determina que el 89 % de los cánceres de laringe y el 72 % de los de faringe se pueden vincular etiológicamente con el binomio tabaco/alcohol (Hashibe, Brennan, Chuang, Boccia, Castellsague et Chen, 2009), describiéndose un riesgo relativo que alcanza los 15 puntos respecto al de la población no consumidora de ninguna de las dos sustancias (Chi et al, 2015).

Menos se ha escrito sobre el potencial efecto carcinogénico de otras drogas, pero existen datos acerca de la marihuana y los opioides, además de resultados vinculados a vías concretas de administración como la vía parenteral.

En el caso de la marihuana, existe controversia de si podría o no tener un potencial efecto mutagénico sobre todo cuando se consume fumada debido a que comparte algunos componentes carcinogénicos del tabaco. Algunos autores claman por una mejor delimitación del riesgo global dada su propuesta repetida de legalización y su posible uso con fines terapéuticos (Huang, Zhang, Tashkin, Feng, Straif, Hashibe et 2015; Kramer, 2015)

Por otra parte, en los últimos años han surgido una serie de estudios francamente interesantes realizados en países asiáticos y del Oriente Medio acerca de los riesgos asociados al consumo de opio. Se trata de una sustancia de mayor consumo en estos países que en Europa por razones obvias de tradición ancestral, y puede administrarse inhalada, ingerida o bien por vía parenteral. Algunos estudios han vinculado su consumo con el desarrollo de cánceres como los de cabeza y cuello o el de vejiga urinaria, habiéndose propuesto un posible papel carcinogénico de algunos de los alcaloides del opio como la morfina, pero sin poder descartarse de forma absoluta la presencia de un efecto confusor o aditivo del consumo concomitante de tabaco y alcohol (Kamangar, Shakeri, Malekzadeh, Islami, 2014).

Probablemente, como en el caso de la marihuana, sería necesario profundizar en estos aspectos para poder obtener conclusiones más definitivas. Además, el uso de drogas por vía parenteral

implicaría un efecto carcinogénico “indirecto” por el riesgo subyacente de sufrir infecciones víricas como la hepatitis C, que se han relacionado con una mayor incidencia de enfermedades neoplásicas concretas (Douam, Ding et Ploss, 2016)

Otro punto relevante es determinar el efecto real que posee el consumo activo durante el tratamiento oncológico como factor de peor pronóstico global de la enfermedad neoplásica. Desde el punto de vista del clínico parece evidente pensar que personas con cáncer que presentan de forma comórbida un consumo de alcohol y/o otras sustancias plantearán retos y complejidades de manejo diferentes a los de las personas no consumidoras y presentarán probablemente una menor adherencia a los tratamientos y una posible peor evolución. Pero, independientemente de lo que podemos intuir o experimentar en la clínica diaria, ¿qué datos existen al respecto?

El consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias se ha vinculado a una peor evolución de la enfermedad oncológica, habiéndose descrito un mayor número de hospitalizaciones, de visitas ambulatorias y de urgencias y un mayor riesgo de complicaciones agudas como determinadas infecciones oportunistas; además, se ha relacionado con un peor control del dolor, con mayores requerimientos de analgésicos y una menor tolerancia global al estrés, favoreciendo la aparición del llamado consumo aberrante de opioides (ver a continuación apartado *Consumo aberrante de opioides*) (Miovic et Block, 2007; Cairá, Candoni, Verga, Busca, Delia, Nosari et al, 2015; Kim, Dev, Reddy, Hui, Tanco, Park et al, 2016). Por otra parte, la presencia de una adicción implica de forma global una mayor mortalidad en cáncer, ya sea por causas vinculadas directamente al consumo o por la presencia concomitante de enfermedades cardiovasculares o complicaciones asociadas (Farshadpour, Kranenborg, Calkoen, Hordijk, Koole, Slootweg et al, 2011; Chang, Hayes, Broadbent, Hotopf, Davies, Møller et al, 2014; Chhatre, Metzger, Malkowicz, Woody et Jayadevappa, 2014). Además, el consumo de sustancias concomitante puede influir en la adherencia a tratamientos farmacológicos, habiéndose identificado al consumo de alcohol como un factor predictor de mal cumplimiento del tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de mama. Este

hecho conllevaría un entorpecimiento del pronóstico global de estas pacientes ya que esta estrategia terapéutica ha mostrado su eficacia en prevención de recurrencias y un incremento de la supervivencia global cuando se administra un mínimo de 5 años tras el tratamiento de la enfermedad (Brito, Portela et de Vasconcellos, 2014)

De todo lo analizado en este apartado podemos concluir que el consumo de sustancias puede ser relevante tanto en la aparición como en el desarrollo y en la evolución de la enfermedad oncológica, hecho que conlleva la necesidad de atender a este aspecto tanto en programas de prevención primaria como secundaria o terciaria

ADICCIONES Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Consumo aberrante de opioides

El consumo aberrante de opioides es un patrón alterado de uso de dichas sustancias que se ha descrito en pacientes con dolor crónico que reciben tratamiento con derivados opioides durante largo tiempo, y se define como cualquier consumo que se sitúa fuera de los límites que se han consensuado en el plan de tratamiento (Sehgal, Manchikanti et Smith, 2012). Dicho consumo aberrante puede conllevar que el paciente tome menos medicación de la que precisa, o bien que incremente las dosis por encima de lo que realmente sería necesario desde el punto de vista del control del dolor. El infratratamiento normalmente se relaciona con pensamientos inadecuados o falsas creencias frente al fármaco y puede conducir, además de a una analgesia insuficiente, a la acumulación de medicación en el domicilio, con los riesgos que esto comporta tanto para el paciente como para su familia. El uso de opioides en dosis por encima de lo aconsejado, en cambio, puede perseguir fines distintos a la analgesia, como por ejemplo la disminución de la ansiedad o la mejoría anímica, y puede conducir a la presencia de conductas finalistas para conseguir mayores dosis, o bien a caídas u otros accidentes en estado de intoxicación (Sehgal et al, 2012). En resumen, el concepto consumo aberrante de opioides incluye en si mismo muchos otros conceptos, así como perfiles diferentes de

pacientes, hecho que debemos tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de los estudios.

Las cifras de prevalencia de consumo aberrante son controvertidas y mientras que diferentes autores han estimado que hasta un 7,7 % de los pacientes con dolor crónico que reciben opioides pueden desarrollarlo, otros estudios determinan una prevalencia del 21-29 %, de los cuales un 8-12 % cumplirían criterios de adicción (Koyyalagunta, Burton, Toro, Driver, Novy et al, 2011; Vowles, McEntee, Julnes, Frohe, Ney et van der Goes, 2015). La edad temprana, la historia familiar de uso de drogas, la historia personal de consumo importante de tabaco, la presencia comórbida de trastornos psiquiátricos como la depresión o la ansiedad, la existencia de abusos sexuales en la infancia y las fluctuaciones anímicas se han relacionado con un mayor riesgo de presentar un consumo aberrante, que en este caso se referiría probablemente a un consumo excesivo o inadecuado y no a una minimización del mismo. A su vez se han descrito comportamientos que deberían servirnos como signos de alerta de un incremento del consumo como los requerimientos continuos de incrementos de la dosis, las visitas repetidas a urgencias, las quejas de dolor que no cuadran con la patología subyacente, el olvido continuado de las prescripciones o la solicitud de recetas cuando no corresponde o de forma simultánea a distintos médicos (Krashin, Murinova, Jumelle et Ballantyne, 2015)

Si analizamos el consumo aberrante de opioides cuando aparece comórbido al cáncer debemos puntualizar dos aspectos; el primero es la alta prevalencia de dolor que presentan los pacientes oncológicos y el segundo el aumento de su supervivencia global. La prevalencia de dolor en los procesos oncológicos es francamente elevada, habiéndose determinado cifras que alcanzan hasta el 60 % de los pacientes (van den Beuken-van Everdingen, de Rijke, Kessels, Schouten, vanKleef et Patijn, 2007). Además, los continuos avances en el conocimiento y tratamiento del cáncer han incrementado de forma significativa la supervivencia, habiéndose descrito que entre un 50 y un 65 % de los pacientes sobreviven en la actualidad más de dos años. Este hecho favorece que pueda experimentarse dolor durante mayor tiempo y que por tanto, se reciba tratamiento con

opioides durante un periodo más prolongado (Koyyalagunta, Bruera, Aigner, Nusrat, Driver et Novy, 2013).

De las reflexiones de diferentes grupos de expertos se deduce una tendencia a la infraestimación del riesgo y al infradiagnóstico de los casos de consumo aberrante de opioides en los pacientes oncológicos. Para subsanar esta tendencia se hace necesario realizar una correcta y detallada historia clínica, que incluya posibles usos alternativos de los opioides como los fines ansiolíticos, o euforizantes y programar un seguimiento cercano y frecuente del paciente. Igualmente puede ser útil obtener información de la familia y/o entorno cercano del paciente y en ocasiones se puede valorar la realización de tests de cribaje de drogas en orina, aunque esta sería una opción a realizar solamente en casos muy concretos (Krashin et al, 2015). Con el objetivo de estandarizar los métodos de detección precoz y evaluación del consumo aberrante de opioides prescritos médicamente se han desarrollado instrumentos que en general se han validado en población no oncológica. En este sentido destacarían escalas como la *Current Opioid Misuse Measure* (COMM), autoregistro de 17 ítems que recoge aspectos emocionales junto a signos de intoxicación o conductas de alarma y que ha sido validado para pacientes con dolor crónico (Butler, Budman, Fernández, Houle, Benoit, Katz et al, 2007); y entrevistas estructuradas como es el caso de la *Pain Assessment and Documentation Tool* (PADT™), la cual incluye una evaluación de la analgesia, de las actividades de la vida cotidiana, de la presencia de efectos secundarios de la medicación, y/o la presencia de conductas potencialmente aberrantes (Passik, Kirsh, Whitcomb, Portenoy, Katz, et Kleinman, 2004). En la línea de estratificación del riesgo, se han elaborado escalas como la *Screener and opioid assessment for patients with pain* (SOAPP-R o SOAPP-SF), que es un test breve que favorece la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar un consumo aberrante (14 ítems en la versión original y 5 en la versión corta). Utilizando esta escala en pacientes con dolor oncológico, se ha descrito un subgrupo de mayor riesgo que incluiría aquellos sujetos más jóvenes, con mayores niveles de sin-

tomatología ansiosa o depresiva, que perciban mayor intensidad del dolor y que requieran mayores dosis de medicación (Inflexion, 2008; Koyyalagunta et al, 2013). Añadido al uso de estos instrumentos, se aconseja realizar un abordaje coordinado e integral desde un punto de vista multidisciplinar que incluya diferentes especialidades médicas, de psicología, de enfermería y de trabajo social. La realización de este esfuerzo de detección y diagnóstico desde una orientación interdisciplinar nos permitirá probablemente en los próximos años mejorar la atención y el tratamiento de estos pacientes en la práctica clínica habitual. Además, probablemente deberá hacerse especial hincapié en la prevención de la aparición del consumo aberrante considerando la inclusión de fármacos adyuvantes que puedan favorecer la analgesia no centrada exclusivamente en los derivados opioides (Krashin et al, 2015). En este sentido debemos considerar el uso de la co-analgesia de forma precoz o el uso de fármacos antidepressivos o ansiolíticos o anticomiciales que puedan favorecer el control de la experiencia dolorosa en pacientes con malestar emocional severo o con dolor neuropático.

Para finalizar debemos puntualizar que la mayoría de datos de que disponemos en consumo aberrante son de poblaciones con dolor crónico no oncológicas y que los trabajos existentes en cáncer se han realizado básicamente en Estados Unidos donde las pautas de prescripción de opioides son distintas a las utilizadas en Europa. Debemos pues investigar con mayor profundidad estos aspectos en nuestro medio para poder establecer conclusiones específicas al respecto.

Marihuana como tratamiento

La marihuana así como sus derivados, hachís y aceite de hachís, se obtienen de las hojas secas de la planta *Cannabis sativa* e históricamente se han utilizado con fines recreativos y sobre todo, vinculados a la medicina tradicional. Las vías de administración de la marihuana son diversas, ya que puede consumirse inhalada (fumada o vaporizada) o por vía oral (en infusión o cocinada, por ejemplo incluida en pasteles). Los compuestos químicos más relevantes que contiene la marihuana son los llamados cannabinoides, que son sustancias que se adhieren a los receptores de los

endocannabinoides (CB1, en las neuronas centrales y periféricas, y CB2 en las células inmunes). Los cannabinoides más estudiados desde el punto de vista médico son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC es el componente psicoactivo responsable del “*high*” (euforia) asociado al consumo de hachís, pero también se le han atribuido propiedades analgésicas, antieméticas, antiinflamatorias y antioxidantes. Al CBD por su parte, se le ha descrito actividad ansiolítica, anticonvulsiva, analgésica y antipsicótica y se ha propuesto que podría contrarrestar el efecto psicoactivo del THC. Además, se han elaborado formas farmacéuticas de los cannabinoides con distintas indicaciones médicas en función de los países y los estudios donde se han ensayado. En este sentido, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado dos cannabinoides sintéticos: el dronabinol y el nabilone, que mimetizan el efecto del THC, como tratamiento antiemético durante la quimioterapia y un líquido que contiene análogos del CBD será próximamente aprobado con la indicación de epilepsia infantil. En algunos países europeos se ha aprobado el uso de nabiximol (que incluye THC y CBD) para la espasticidad asociada a esclerosis múltiple. En este momento se están realizando ensayos con nabiximol como tratamiento del dolor (Aggarwal, Carter, Sullivan, ZumBrunnen, Morrill et Mayer, 2009 / Kramer, 2015)

Si nos centramos en el paciente con cáncer, la marihuana tiene diversos efectos potencialmente beneficiosos para el manejo sintomático. En este sentido, el efecto más conocido es el antiemético y si bien es cierto que los derivados de la *Cannabis sativa* son menos potentes que otros fármacos al respecto, en determinados pacientes pueden ser los únicos eficaces en esta indicación (Abrams, 2016). En este sentido, una revisión reciente de la *Cochrane Library* concluye que los derivados cannabinoides podrían ser un tratamiento efectivo en pacientes en quimioterapia con náuseas y vómitos refractarios a otros abordajes (Smith, Azariah, Lavender , Stoneret et Bettiol, 2015)

Hasta la fecha se han realizado estudios con THC, CBD o derivados comparados con placebo, frente agentes activos como domperidona o meto-

clopramida y estudios de adición a dexametasona, siendo los resultados en general favorables para el tratamiento de náuseas, vómitos, dolor e hiporexia (Chang, Shiling, Stillman et al, 1979; Niiranen et Mattson, 1987; Pomeroy, Fennelly et Towers, 1986; Priestman, Priestman et Canney, 1987; Narang, Gibson, Wasan et al, 2008; Johnson, Burnell-Nugent, Lossignol, Ganac-Motan, Potts et Fallon, 2010; Kramer, 2015). A pesar de estos los resultados globalmente positivos, determinados trabajos obtienen resultados negativos o bien *drop-outs* debidos a los efectos indeseables (Attal, Brasseur, Guirimand, Clermond-Gnamien, Atlami et Bouhassira, 2004; Strasser, Luftner et al, 2006), y existen diversas limitaciones metodológicas pendientes de subsanar. Respecto a los efectos indeseables que pudieran condicionar un mal cumplimiento o una abandono del tratamiento deberíamos destacar el mareo, la hipotensión, la sensación de enlentecimiento psicomotor, la afectación de funciones cognitivas o más raramente las presencia de alteraciones senso-perceptivas (Ahmedzai, Carlyle, Calder et Moran, 1983; Ramaekers, Kauert, Theunissen, Toennes et Moeller, 2009; Kramer, 2015). Por otro lado, la mayoría de estudios se han realizado en grupos reducidos de pacientes, de forma naturalística y con un seguimiento reducido, hecho que dificulta una generalización de los resultados a la población general. Además, los resultados referidos a poblaciones más amplias son los de trabajos que utilizan los cannabinoides sintéticos (por razones legales obvias de dificultad de prescripción médica de marihuana), hecho que dificulta la interpretación global del potencial papel terapéutico de la marihuana y nos plantea un problema práctico; la vía oral de administración no es la más adecuada en un paciente con vómitos frecuentes, siendo mucho más sencilla la inhalación, vía que hasta la fecha sólo es posible con los cannabinoides naturales (Kramer, 2015). Continuando con la discusión de cuál es la vía ideal de administración y, tal como se refería en el primer apartado de esta revisión (ver *Las adicciones como factores de riesgo en cáncer*), el consumo fumado del cannabis puede tener en si mismo un efecto carcinogénico como el tabaco, y aunque los resultados son controvertidos al respecto

(Zhang, Morgenstern, Spitz et al, 1999; Liang, McClean, Marsit et al, 2009), podríamos decir que la inhalación vaporizada a 180-200°C o ingerida sería probablemente más segura a este nivel.

Para terminar sería relevante destacar dos aspectos que hasta la fecha están en proceso de profundización e investigación y que probablemente serán objeto de interés de la comunidad científica en los años siguientes. En primer lugar existe controversia acerca del posible papel de la marihuana en la interacción con otros fármacos, habiéndose propuesto que pueda incrementar o disminuir el papel anticanceroso o analgésico de algunos de los medicamentos más utilizados en terapéutica antineoplásica y analgésica (Engels, de Jong, Sparreboom et al, 2007; Karschner, Darwin, Goodwin, Wright et Huestis, 2010). Por otro lado y de forma francamente interesante, estudios preclínicos determinan un posible efecto inhibidor del crecimiento tumoral de la marihuana, hecho que de confirmarse en estudios clínicos podría plantear un papel central de los cannabinoides en el tratamiento del cáncer y no sólo el efecto controvertido de alivio sintomático que se está barajando en la actualidad (Velasco, Sánchez et Guzmán, 2012; Abrams, 2016)

Vemos pues como el posible papel de la marihuana en el cáncer es multidimensional y francamente complejo y merece nuestra atención e investigación para establecer conclusiones derivadas de la búsqueda empírica de respuestas y no solo de opiniones individuales basadas en ocasiones en prejuicios o valores personales.

CONCLUSIONES

A pesar de la aparente diversidad de los temas tratados en esta revisión, destacaríamos algunos aspectos de confluencia fundamentales como la importancia de la alianza terapéutica y del trabajo multidisciplinar para poder identificar de forma precoz los factores de riesgo y pronóstico relacionados con el consumo de sustancias, ya sean éstas legales o ilegales, hayan sido prescritas médicamente o bien consumidas por propia iniciativa del paciente. En el caso del consumo aberrante de opioides queda pendiente delimitar las

características concretas de la población de riesgo en Oncología en nuestro país dado que la mayoría de la información proviene de muestras no-oncológicas y de otros países con diferentes sistemas de prescripción de opioides. Además, es importante puntualizar que tanto en el caso de los opioides como en el de la marihuana, sólo un plan de investigación basado en aspectos realmente científicos y no en ideas preconcebidas o cuestiones legales, nos permitirá obtener resultados concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams D.I.** Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol.* 2016 Mar; 23(2): S8-S14.
- Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, Moran F.** Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer.* 1983;48:657-663.
- Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD.** Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009;5:153-168.
- Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermond-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D.** Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain.* 2004;8:173-177.
- Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MT.** Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer.* 2014 Jun 3;14:397.
- Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Houle B, Benoit C, Katz N, Jamison RN.** Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain.* 2007 Jul;130(1-2):144-56.
- Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al;** SEIFEM Group (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne). Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica.* 2015 Feb;100(2):284-92.
- Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med.* 1979;91:819-824.
- Chang CK, Hayes RD, Broadbent MT, Hotopf M, Davies E, Møller H, Stewart R.** A cohort study on mental disorders, stage of cancer at diagnosis and subsequent survival. *BMJ Open.* 2014 Jan 29;4(1):e004295
- Chhatre S, Metzger DS, Malkowicz SB, Woody G, Jayadevappa R.** Substance use disorder and its effects on outcomes in men with advanced-stage prostate cancer. *Cancer.* 2014 Nov 1;120(21):3338-45
- Chi AC, Day TA, Neville BW.** Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin.* 2015 Sep-Oct;65(5):401-21.
- Douam F, Ding Q, Ploss A.** Recent advances in understanding hepatitis C. *F1000Res.* 2016 Feb 3;5. pii: F1000 Faculty Rev-131.
- Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al.** Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *Oncologist.* 2007;12:291-300. doi: 10.1634/theoncologist.12-3-291
- Farshadpour F, Kranenborg H, Calkoen EV, Hardijk GJ, Koole R, Slootweg PJ, Terhaard CH.** Survival analysis of head and neck squamous cell carcinoma: influence of smoking and drinking. *Head Neck.* 2011 Jun;33(6):817-23
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-4
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS, Kotsen C, Richardson D, Toll BA.** Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence (ATTUD)/Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) Synergy Committee. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. *Cancer.* 2016 Apr 15;122(8):1150-9.

- Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM.** Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Mol Cancer Res.* 2014 Jan;12(1):3-13. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0539.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, LenceJJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P.** Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541-550.
- Hastert TA, Beresford SA, Patterson RE, Kristal AR, White E.** Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Sep;22(9):1498-508.
- Huang YH, Zhang ZF, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M.** An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Jan;24(1):15-31.
- Inflexxion.** Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP) version 1.0 SF. 2008; painedu@inflexxion.com
- International Agency for Research on Cancer (IARC).** Section 2.2. Cancer of the oral cavity and pharynx. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, eds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Consumption and Ethylcarbamate. Volume 96. Lyon, France: IARC Press; 2010:237-329.
- Jha P, MacLennan M, Chaloupka FJ, Yurekli A, Ramasundarahettige C, Palipudi K, Zatoński W, Asma S, Gupta PC.** Global Hazards of Tobacco and the Benefits of Smoking Cessation and Tobacco Taxes. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov 01. Chapter 10.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT.** Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:167-179.
- Kamangar F, Shakeri R, Malekzadeh R, Islami F.** Opium use: an emerging risk factor for cancer? *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):e69-77.
- Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA.** Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem.* 2011 Jan;57(1):66-75. doi: 10.1373/clinchem.2010.152439. Epub 2010 Nov 15.
- Kim YJ, Dev R, Reddy A, Hui D, Tanco K, Park M, Liu D, Williams J, Bruera E.** Association Between Tobacco Use, Symptom Expression, and Alcohol and Illicit Drug Use in Advanced Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Apr; 51(4):762-8.
- Koyyalagunta D, Burton AW, Toro MP, Driver L, Novy DM.** Opioid abuse in cancer pain: report of two cases and presentation of an algorithm of multidisciplinary care. *Pain Physician.* 2011 Jul-Aug;14(4):E361-71.
- Koyyalagunta D, Bruera E, Aigner C, Nusrat H, Driver L, Novy D.** Risk stratification of opioid misuse among patients with cancer pain using the SOAPP-SF. *Pain Med.* 2013 May;14(5):667-75
- Kramer JL.** Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):109-22.
- Krashin D, Murinova N, Jumelle P, Ballantyne J.** Opioid risk assessment in palliative medicine. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jul;14(7):1023-33.
- Lee YC, Hashibe M.** Tobacco, alcohol, and cancer in low and high income countries. *Ann Glob Health.* 2014 Sep-Oct;80(5):378-83.
- Liang C, McClean MD, Marsit C, et al.** A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2:759-768.
- Mazzanti R, Arena U, Tassi R.** Hepatocellular

- carcinoma: Where are we? *World J Exp Med.* 2016 Feb 20;6(1):21-36.
- Miovic M, Block S.** Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 2007 Oct 15;110 (8): 1665-76.
- Mobley D, Baum N. Smoking:** Its Impact on Urologic Health. *Rev Urol.* 2015;17(4):220-5.
- Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E.** Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120: 664-671.
- Narang S, Gibson D, Wasan AD, et al.** Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain.* 2008;9:254-264.
- Niiranen A, Mattson K.** Antiemetic efficacy of nabilone and dexamethasone: a randomized study of patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1987;10:325-329
- Passik SD, Kirsh K, Whitcomb L, Portenoy RK, Katz NP, Kleinman L, Dodd S, Schein J.** A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy *Clinical Therapeutics* Volume 26, Issue 4, April 2004, Pages 552-561
- Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F, Starita N, Annunziata C, Buonaguro FM, Tornesello ML.** Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology.* 2015;89(3): 125-36.
- Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M.** Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;17:285-288
- Priestman SG, Priestman TJ, Canney PA.** A double-blind randomised cross-over comparison of nabilone and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea. *Clin Radiol.* 1987; 38: 543-544.
- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR.** Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol.* 2009;23:266-277.
- Sehgal N, Manchikanti L, Smith HS.** Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician.* 2012 Jul;15(3 Suppl):ES67-92
- Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettioli S.** Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 12;11:CD009464.
- Strasser F, Luftner D, et al.** Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial from the Cannabis In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3394-3400.
- Tarraga PJ, Solera Albero J, Rodríguez-Montes JA.** Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2014;7 33-46
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J.** Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007 Sep; 18(9): 1437-49
- Velasco G, Sánchez C, Guzmán M.** Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 2012;12:436-44.
- Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN.** Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain.* 2015 Apr;156(4):569-76.
- Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al.** Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:1071-1078.