



2022

**Ensayo clínico doble ciego para
evaluar la seguridad y eficacia del uso
del cannabis medicinal en el dolor no
oncológico neuropático refractario a
tratamiento en la Provincia de
Misiones durante el año 2022**

CM-DOLOR

**C EQUIPO INVESTIGACION
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
GOBIERNO DE MISIONES**

Ausledorey



PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

CÓDIGO DE PROTOCOLO: CannMed-DOLOR

TÍTULO:

Ensayo clínico doble ciego para evaluar la seguridad y eficacia del uso del cannabis medicinal en el dolor no oncológico neuropático refractario a tratamiento en la Provincia de Misiones durante el año 2022.

CENTRO MONITOR:

Ministerio de Salud Pública – Subsecretaría de Recursos Humanos y Planificación y Subsecretaría de Apoyo y Logística

TIPO DE ESTUDIO:

Ensayo clínico prospectivo, doble ciego aleatorizado y comparativo, de rama única.

RESÚMEN:

Introducción: Objetivo general: Evaluar la seguridad y eficacia asociada al uso medicinal del aceite de cannabis para tratar el dolor no oncológico de tipo neuropático refractario al tratamiento, en adultos que concurren a consulta por dolor durante el período del estudio en el Consultorio de Dolor en la provincia de Misiones. **Metodología:** Tipo de estudio: ensayo clínico prospectivo, doble ciego aleatorizado y comparativo, de rama única. Población: 200 pacientes que estando en tratamiento, persistan con el dolor en un mínimo score 3 en la escala EVA mayores de 25 años y de todos los sexos. Duración del estudio total: 24 semanas: 4 de titulación; 12 de tratamiento; 8 de seguimiento. Aceite de cannabis medicinal a ser utilizado: aceite de uso medicinal de cannabis (75 mg/ml de cannabidiol y 9 mg/ml de tetrahidrocannabinol). Variables a medir: dolor, calidad de vida (sueño, incapacidad, discapacidad) con cuestionario Mc Guill, efectos no deseados. Criterios de éxito: mejoría en un mínimo del 30% en



las variables relativas al dolor y a la calidad de vida comparadas con las del inicio del tratamiento.

PALABRAS CLAVES: dolor; aceite de cannabis medicinal, escala EVA, calidad de vida, doble ciego

Custidate



I. INTRODUCCIÓN:

I.1 Acerca del cannabis

La planta de cáñamo o marihuana hace referencia a una especie herbácea de la familia Cannabaceae, originaria de la cordillera del Himalaya. Según la nomenclatura botánica, el cultivo pertenece al género Cannabis L. (1753) e incluye cuatro especies con distintas propiedades psicoactivas de las cuales C. sativa L. (cannabis), es la más utilizada con fines terapéuticos e industriales ^{1,2,3}.

La planta de cannabis produce naturalmente alrededor de 400 compuestos orgánicos de los cuales aproximadamente 80 son compuestos de terpenofenólico activos conocidos como cannabinoides. Dichos compuestos se encuentran presentes en toda la planta excepto en las semillas, observándose su mayor concentración en las flores, asociando su potencia de acción principalmente a la especie y al proceso de extracción³.

En el siglo XIX, el cannabis empezó a utilizarse como parte de la medicina occidental, bajo la forma de extractos crudos de flores, hojas y raíces, o extracto de resina disuelta en etanol conocida como *tintura de cannabis*, y utilizada para el tratamiento de convulsiones infantiles, tétanos y diversas enfermedades reumáticas. En las primeras décadas del siglo XX, surgieron diversos artículos científicos de investigación sobre terapéutica en cannabis, a la par que en el mundo disminuyó su uso médico producto principalmente de la imposibilidad del aislamiento de sus principios activos, obligando a pacientes y médicos a la compleja utilización directa de la planta o sus extractos. Por otro lado, la elaboración de preparados de tipo galénico no siempre podía asociarse a resultados clínicos reproducibles, ya sea por la amplia variabilidad de su composición química como por su fácil deterioro².

El aislamiento del cannabidiol en 1930, el primer compuesto de cannabis caracterizado en un laboratorio, dio inicio a la posibilidad de la realización de estudios moleculares. Si bien su estructura química se determinaría años más

Custidari



tarde, el descubrimiento de este principio activo abrió las puertas a las investigaciones básicas de sus propiedades farmacológicas y terapéuticas. En la década del 60 se aisló el delta 9-trans-tetrahidrocannabinol, el THC, principal activo del cannabis, impulsando así estudios sobre receptores sinápticos específicos sobre receptores en el sistema nervioso periférico y central ^{2,3}

I.2 Fisiofarmacología clínica de los cannabinoides

Actualmente, el THC y el CBD se encuentran entre los principios activos mejor caracterizados del cannabis, tanto química como clínicamente en virtud de sus acciones farmacológicas^{1,3}.

El THC ha sido reportado hasta ahora como el principal componente psicoactivo de la planta de cannabis, y es responsable de gran parte de los efectos psíquicos y físicos que la misma produce. Este compuesto interacciona con receptores específicos del Sistema Nervioso Central (SNC), ejerciendo la mayoría de sus acciones a nivel de las funciones cerebrales. Entre otros efectos produce sensaciones placenteras y eufóricas que estimulan la imaginación, alteran la percepción temporo-espacial, potencian la sensibilidad cromática y aumentan la excitación sexual. Funciona además como orexígeno y antiemético, y tiene propiedades relajantes, antiinflamatorias y analgésicas moderadas, que, en sinergia con otro cannabinoide, el CBD, potencia su efecto contra el dolor^{1,3}. Por otra parte, el CBD es un cannabinoide no psicoactivo considerado de gran potencial terapéutico. Presenta un mecanismo de acción diferente al THC, pero comparte y modera algunos de sus efectos. Se demostró que logra reducir las convulsiones en pacientes con epilepsia, siendo aprobado para el tratamiento de esta enfermedad en la modalidad refractaria. También es utilizado para el tratamiento de la depresión, ansiedad y desórdenes psicóticos. Estudios recientes indican que proporcionaría efectos neuroprotectores, antiinflamatorios, analgésicos y antieméticos en pacientes tratados por accidentes cerebrovasculares.

Ambos cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana CB-1 y CB-2, pertenecientes a la

Cristian



superfamilia de receptores acoplados a la proteína G y caracterizados por la presencia de siete dominios transmembrana^{4,5}. Se encuentran acoplados a proteínas (Gi/o) que producen la inhibición de la formación de AMPc y una concomitante activación de la vía MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Además, los receptores CB-1 también están acoplados a canales iónicos a través de distintas subunidades de la proteína, disminuyendo la conductancia de Ca^{2+} y aumentando la de K^{+} ^{6,7}. Los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, llamados endocannabinoides, son derivados del ácido araquidónico como la anandamida y el 2-araquidonil-gliceril (2-AG)^{6,8}.

Los receptores CB-1 se encuentran fundamentalmente en el SNC y son los responsables de la generación de efectos psicoactivos. La distribución de los receptores CB-1 es elevadamente heterogénea; las mayores densidades se encuentran en interneuronas gabaérgicas y glutamatérgicas del hipocampo (CA1, CA4 y giro dentado), en células granulares glutamatérgicas del córtex cerebelar, córtex entorrinal y complejo amigdalario. En el lóbulo frontal, temporal y área límbica, en el tálamo, en los ganglios basales, en médula y en cerebelo. En densidades menores, también se disponen en la región secundaria motora y sensorial⁹. Estos receptores también están presentes en las vías nerviosas nociceptivas periféricas, especialmente en la membrana plasmática de las terminales pre-sinápticas y en la sustancia P de la médula espinal^{1,3}.

Los receptores CB-2 se ubican principalmente en las células inmunes, siendo así moduladores de la acción antiinflamatoria del cannabis. Se encuentran en la neuroglía y en tejidos periféricos, en células natural killer [NK], células B, linfocitos T y monocitos, y en órganos y tejidos relacionados como el bazo, las amígdalas y sistema hematopoyético. Modulan la liberación de citoquinas responsables de la respuesta inflamatoria en leucocitos y macrófagos. Se distribuyen a lo largo de la "vía del dolor", que incluye las neuronas sensitivas, la médula espinal, el tronco del encéfalo y áreas cerebrales como el tálamo y la corteza cerebral. También han sido demostrados en células de la glía en el SNC^{6,10}.

Cristidatti



Existen evidencias neuroanatómicas y electrofisiológicas que sugieren que el receptor CB-1 se encuentra a nivel presináptico, por lo que ejercería funciones moduladoras de la liberación de otros neurotransmisores y de la actividad neuronal. El efecto modulador estaría mediado por el acoplamiento de los cannabinoides a sus receptores inhibiendo los canales presinápticos de Ca^{2+} y/o activando los canales presinápticos de $K^{+7,8}$. Los efectos desencadenados serían, dependiendo del neurotransmisor, tanto de tipo inhibitorio como estimulante, sobre la liberación de L-glutamato, ácido aminobutírico (GABA), noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT) y acetilcolina (Ach). Estos efectos pueden ser bloqueados por el antagonista selectivo CB-1 rimonabant (SR141716A)¹¹.

Los endocannabinoides se liberan desde la neurona post-sináptica para ejercer sus acciones en la pre-sináptica (señalización retrógrada), y son recaptados de la sinapsis por un transportador de membrana específico. Una vez en el citoplasma, son degradados por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) a ácido araquidónico y etanolamina.

Algunos de los efectos de los cannabinoides es posible que estén mediados por otros subtipos de receptores cannabinoides no identificados y por la activación de receptores vaniloideos^{6,11}. Se postula que la anandamida (ligando endógeno del receptor cannabinoide) podría actuar sobre el receptor vaniloide de la capsaicina (VR1). Su acción sobre los receptores VR1 se ha relacionado con los mecanismos de analgesia y con los efectos cardiovasculares de los cannabinoides. No está claro si otros cannabinoides como el THC, también pueden activar estos receptores.

En virtud de la localización de los receptores CB-1, los endocannabinoides participan en circuitos relacionados con la coordinación y el control del movimiento, funciones cognitivas superiores, en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño y en los mecanismos de recompensa. También intervienen en la regulación de la temperatura corporal, el vómito, las náuseas y el hambre¹². Por otro lado, los receptores CB-2 se vinculan principalmente a los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides¹³.



I.3 Dolor crónico y cannabinoides

El dolor crónico refractario a cualquier tipo de tratamiento convencional, es hoy en día una de las formas patológicas que más impulsa el desarrollo de protocolos y ensayos clínicos en pacientes.

El dolor agudo tiene una relación temporal y causal identificable con la lesión o la enfermedad. Los pilares de la terapéutica continúan siendo los AINES y opiodes, en combinación con agentes adyuvantes y técnicas analgésicas avanzadas, según sea necesario. Según la revisión sistemática (RS) de Stevens et al (2017)¹⁵, los cannabinoides no han demostrado un beneficio general en el manejo del dolor agudo.

Por otra parte, varios estudios sobre el sistema endocannabinoide han contribuido en gran medida a cimentar el interés farmacológico y terapéutico que existe sobre estos compuestos. Si bien se desconoce si existen efectos adversos a corto y largo plazo, los cannabinoides atenúan diferentes tipos de dolor como ser neuropático e inflamatorio, y el propio sistema endocannabinoide puede ser modulado a nivel periférico, medular y supraespinal para varios estados de dolor crónico. En la médula espinal, la activación de los receptores CB-1 reduce la transmisión del dolor a través de las neuronas del área dorsal, impidiendo que las señales ascendentes de dolor alcancen estructuras superiores dentro del SNC. Los cannabinoides también activan estructuras supraespinales, incluyendo la materia gris periacueductal y la amígdala¹⁴.

Basándose en los hallazgos de los estudios experimentales, se ha sugerido que el dolor crónico provoca cambios en el sistema endocannabinoide incluyendo la regulación positiva y cambios en la función de los receptores cannabinoides, o en la liberación de endocannabinoides y la interacción sinérgica con otros mediadores del dolor crónico. En este contexto, los cannabinoides se posicionan como una opción terapéutica en el manejo del dolor crónico.

Cristóbal



I.4 Uso del cannabis con fines terapéuticos

Si bien los primeros estudios sobre cannabis en materia científica fueron realizados en la década del '40, el primer esquema normativo regulador de las actividades en las plantas industriales y terapéuticas datan del año 1996 en EEUU. A éstas regulaciones se sumaría Israel en 1999, Canadá en 2000, Holanda en 2003 y Suiza en 2008. En Sudamérica, los países pioneros en establecer este tipo de esquemas serían Uruguay en 2013 y México en 2021. El 29 de marzo de 2017, Argentina aprueba la Ley 27.350 que regula la investigación científica del uso medicinal del cannabis, limitándose inicialmente a casos diagnosticados de epilepsia refractaria ^{1 2}.

No obstante, en 2020 se autoriza su extensión a otras patologías o dolencias humanas que podrían resultar potencialmente beneficiadas, aprobándose por ANMAT el primer aceite derivado de Cannabis de elaboración nacional, indicado en principio para el tratamiento de la epilepsia refractaria en la población pediátrica. Dicho aceite contiene CBD (100 mg/ml) y aceite de semilla de sésamo, con 99,6% de pureza y 0,017% de THC. Su nombre comercial es *Convupidiol* y está disponible a la venta. A excepción de este producto, en Argentina no tienen aprobación de ANMAT productos naturales o sintéticos a base de CBD.

La ley promulgada en 2017 generó una gran expectativa tanto para los pacientes como para los médicos tratantes. Al momento de indicar un tratamiento para el dolor crónico, la esperanza del cannabis comenzó a anteponerse a toda indicación médica, propuesta directamente por los mismos pacientes en el afán de mitigar su dolor. Aún, así, es ilegal la prescripción de cannabis medicinal o cualquier otra medicina basada en cannabis. La Ley sólo contempla el uso de productos de base cannabinoide en pacientes que sufren formas refractarias o severas de epilepsia, con excepción del *aceite de Charlotte*, autorizado por ANMAT para el control de náuseas y vómitos en pacientes bajo tratamiento antineoplásico. Por otra parte, y en ausencia de una ley que regule además los procesos productivos de cannabis en las plantas industriales, este mismo ente respaldó el hecho de que en Argentina no existen formulaciones cannabinoides



producidas bajo normas de buenas prácticas de manufactura que garanticen la seguridad del tratamiento.

A pesar de que las investigaciones científicas demostraron que el cannabis y los cannabinoides no presentan niveles altos de toxicidad y pueden ser sustancias de uso con niveles de seguridad aceptables, su finalidad terapéutica o en ensayos clínicos, enfrenta consideraciones éticas relevantes. En el mundo existen tres formulaciones de cannabis medicinal correctamente aprobadas: Marinol® (THC sintético oral, aprobada en 1985 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos), Sativex® (THC:cannabidiol, 1:1, spray oromucosal, aprobado en Inglaterra, Canadá y varios otros países a principios de este siglo) y Epidiolex® (formulación natural purificada de cannabidiol oral, aprobado en el 2018 por la FDA). Argentina no cuenta con acceso formal a ninguno de estos productos

El uso del aceite de cannabis obtenido por fuera de la Ley de Auto-cultivo y sin protocolos establecidos, conduce a prácticas de obtención no estandarizadas y a la utilización y prescripción de un producto como parte de un acto médico "ilegal" de empatía o compasión hacia el dolor de su paciente.

En todos los casos, el tratamiento del dolor, y aún más del dolor crónico refractario a cualquier tipo de terapia convencional, es un tema complejo de abordar para el médico y que indefectiblemente llevará al paciente a buscar por sí mismo una solución a su problema. Particularmente en el caso del cannabis, esto genera un mercado productivo alternativo que permite la adquisición de productos y derivados de la planta de composición desconocida, y a la auto-administración de éstos sin la debida experiencia o indicación médica.

I.5. PLANTEO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION:

El dolor neuropático es una consecuencia de una respuesta desadaptativa patológica del sistema nervioso al "daño" de una amplia variedad de causas potenciales. Se caracteriza por dolor en ausencia de un estímulo nocivo y puede

Cristóbal



ser espontáneo (continuo o paroxístico) en sus características temporales o ser evocado por estímulos sensoriales (alodinia mecánica dinámica donde el dolor es provocado por un ligero toque de la piel).

La definición de dolor neuropático de la International Association for the Study of Pain de 2011 es "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial" (Jensen 2011), y se basa en una definición acordada en una reunión de consenso anterior (Treede 2008).

El dolor neuropático se asocia con una variedad de fenómenos clínicos de pérdida sensorial (entumecimiento) y ganancia sensorial (alodinia), cuyo patrón exacto varía entre las personas y la enfermedad, tal vez reflejando diferentes mecanismos de dolor que operan en una persona individual y, por lo tanto, potencialmente predictivo de respuesta al tratamiento (Demant 2014; Helfert 2015; von Hehn 2012). La investigación preclínica plantea la hipótesis de una variedad desconcertante de posibles mecanismos del dolor que pueden operar en personas con dolor neuropático, que reflejan en gran medida respuestas fisiopatológicas en los sistemas nerviosos central y periférico, incluidas las interacciones neuronales con las células inmunitarias (Baron 2012; Calvo 2012; von Hehn 2012). En general, los beneficios del tratamiento del dolor neuropático, incluso con los fármacos disponibles más efectivos, son modestos (Finnerup 2015; Moore 2013a), y aún no se dispone de una clasificación sólida del dolor neuropático (Finnerup 2013).

Las estimaciones de la prevalencia poblacional del dolor crónico con componentes neuropáticos oscilan entre el 6% y el 10% en la población general. Las opciones de tratamiento farmacológico actuales para el dolor neuropático brindan un beneficio sustancial solo para unas pocas personas, a menudo con efectos adversos que superan los beneficios. Existe la necesidad de explorar otras opciones de tratamiento, con diferentes mecanismos de acción para el tratamiento de afecciones con dolor neuropático crónico. El cannabis se ha utilizado durante milenios para reducir el dolor.



Si bien la orientación reciente tiende a estar generalmente de acuerdo sobre la función de los antidepresivos y anticonvulsivos en el tratamiento del dolor neuropático crónico (Finnerup 2015; NICE 2013), la función de los opiáceos (Sommer 2015) y de los medicamentos a base de cannabis (Häuser 2017, Häuser 2018) está en debate. Revisiones sistemáticas recientes sobre el uso de medicamentos a base de cannabis para tratar el dolor crónico llegaron a diferentes conclusiones sobre su importancia en el dolor neuropático crónico (Boychuk 2015; Finnerup 2015; Petzke 2016; Whiting 2015). Esto probablemente se debió a la inclusión de diferentes ensayos, diferentes estándares para evaluar la calidad de la evidencia y diferente ponderación de los resultados de eficacia, tolerabilidad y seguridad. Debido a las conclusiones contradictorias de las revisiones sistemáticas recientes sobre la importancia de los medicamentos a base de cannabis en el tratamiento del dolor neuropático crónico, así como al debate público sobre el uso médico de la hierba de cannabis para el dolor crónico (Ablin 2016; Fitzcharles 2014), vimos la necesidad de llevar a cabo un ensayo clínico que tenga en cuenta las variables en las que hay hallazgos contradictorios debido a la heterogeneidad de diseños, en especial a los tipos de dolor neuropático, a la titulación, duración del tratamiento y seguimiento de los pacientes, a la inclusión de dos ramas – tratamiento estándar para el dolor-cannabis versus tratamiento estándar para el dolor y placebo, el uso escalas de dolor neuropático y la escala de Impresión Global del Cambio del Paciente (PGIC) que tiene en cuenta la calidad de vida, buscando resultados de utilidad clínica.

Elisda...



II. DESARROLLO

1. OBJETIVOS:

I.1. Objetivo general:

- Evaluar la seguridad y eficacia asociada al uso medicinal del aceite de cannabis para tratar el dolor no oncológico de tipo neuropático, en adultos que concurren a consulta por dolor durante el período del estudio en la provincia de Misiones.

I.2. Objetivos específicos:

- Caracterizar a la población objeto del estudio según variables sociodemográficas, origen e intensidad del dolor, calidad de vida, tratamiento y duración de los mismos, antes del estudio.
- Establecer los eventos asociados al producto durante el proceso de titulación y del tratamiento con el producto del estudio.
- Evaluar la eficacia asociada al producto en cuanto a calidad de vida y a percepción del dolor.

2. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

2.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego comparando placebo + tratamiento del dolor de origen neuropático, *versus* tratamiento cannabis medicinal + tratamiento del dolor de origen neuropático.

La duración del estudio por paciente será de un total de 24 semanas, contadas a partir del ingreso con períodos de titulación, de tratamiento y de seguimiento en los que se evaluarán las variables seleccionadas referidas para cada consulta a los efectos de valorar la seguridad y la efectividad del tratamiento con el aceite de cannabis medicinal.

2.2. Población:

Será considerado un máximo de 200 pacientes y un mínimo de 100; el valor mínimo fue calculado por medio de la herramienta Epi-Info (www.openepi.com), considerando un valor de confianza de 95% y un

Cristianita



valor de pérdida de individuos a largo del estudio del 10%. De los cuales 100 recibirán el aceite con los principios activos del estudio y 100 , el aceite con placebo con diagnóstico médico de neuropatía, con dolor no oncológico neuropático crónico de por lo menos tres meses de evolución *refractario a tratamiento*¹ según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 25 años de cualquier sexo con capacidad y competencia para consentir que accedan voluntariamente a participar del estudio.
- Con dolor refractario a tratamiento² y con dolor promedio³ referido en la última semana igual o mayor a SCORE 3 o más en la escala EVA)
- Con el mismo tratamiento farmacológico para el dolor referido en las últimas dos semanas.

Criterios de exclusión

- Hipersensibilidad, alergia o interacción conocida a cualquiera de los componentes de la formulación farmacéutica en evaluación.
- Embarazadas o en proceso de lactancia.
- Enfermedad diagnosticada psiquiátrica de tipo psicosis
- Con patología isquémica aguda en actividad
- Con disfunción hepática y/o renal.

¹ REFRACTARIO A TRATAMIENTO: combinación de 2 o más drogas de diferentes grupos: aines, no aines, opiodes y anti neuropáticos y en la dosis máxima no tóxica correspondiente en cada uno.

² REFRACTARIO A TRATAMIENTO: combinación de 2 o más drogas de diferentes grupos aines, no aines, opiodes y antineuropáticos y en la dosis máxima no tóxica correspondiente en cada uno.

³ PROMEDIO: 6 días, 24 horas



- Con cualquier afección que impida el cumplimiento de las tareas administrativas que propone el estudio.
- Pacientes que recibieron tratamiento/s experimental/es en los últimos tres meses.

Criterios de discontinuación: se deberá discontinuar el tratamiento en las personas en las que se verifique:

- Desarrollo de alguna reacción adversa grave (según definición de ANMAT para farmacovigilancia) que, a criterio del grupo de investigación, ponga en riesgo al sujeto en estudio.

2.3. Descripción del ámbito de estudio

Los pacientes a ser incluidos en el ensayo clínico serán convocados al CONSULTORIO DE DOLOR en el Hospital Madariaga del Parque de la Salud de Posadas en la Provincia de Misiones en el periodo del estudio desde Consultorios a los que asistan por presentar dolor de origen no oncológico neuropático y en los estén siendo tratados para el mismo.

Los estudios de laboratorio requeridos para incluir a los pacientes en el ensayo clínico se realizarán en el LACMI (Laboratorio de Análisis de Alta Complejidad) del Parque de la Salud de Posadas en la Provincia de Misiones

2.4. CODIFICACIÓN Y ALEATORIZACIÓN DE VOLUNTARIOS

A todos los pacientes se les otorgará un código único de identificación, por el cual serán identificados a lo largo de todo el estudio. Este código se construirá con números y letras. Una vez que se ha verificado el cumplimiento de todos los criterios de

Custidarte



elegibilidad y firmado el consentimiento informado, se procederá a la aleatorización de los pacientes, lo que será realizado utilizando un sistema online <http://www.randomization.com>. Una vez resuelta la inclusión del participante, el investigador le asignará de acuerdo a la aleatorización realizada el tratamiento correspondiente (aceite de cannabis + tratamiento estándar o placebo + tratamiento estándar).

2.5. VARIABLES DEL ESTUDIO Y OPERATIVIZACIÓN DE LAS MISMAS:

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE UTILIZADA	ESCALA
1. Edad	Se toman los datos de la fecha de nacimiento	Continua	Continua	igual o mayor a 25 años
2. Sexo	Sexo biológico reportado por el paciente	Dicotómica	Dicotómica	Masculino/Femenino
3. Domicilio	Localidad Provincia	Politómica	Politómica	
4. Ocupación	tipo de actividad	Politómica	Politómica	Trabajos manuales Trabajos de escritorio
5. Talla	Escala de medición graduada en milímetros, inextensible	Continua	Continua	De 1,20 a 2,10 m
6. Peso	Balanza de palanca	Continua	Continua	De 30 a 180 kg
7. IMC (Índice de masa corporal)	Será calculado a partir de los datos de peso y talla	Continua	Continua	18,5 – 40 kg/m ²



VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE UTILIZADA	ESCALA
8. Obesidad	Obtenida en base al IMC	Ordinal	Ordinal	Bajo peso, Normopeso, Sobrepeso y Obeso
9. Presión arterial Sistólica	Medida con esfigmomanómetro oscilométrico automático	Continua	Continua	40 a 200 mmHg
10. Presión arterial Diastólica		Continua	Continua	40 a 200 mmHg
11. Hipertensión Arterial	Será calculado a partir de la PA sistólica y diastólica	Ordinal	Ordinal	Normotenso, Prehipertenso e Hipertenso
12. Variables de laboratorio	Hemograma Hepatograma Función renal			
13. Enfermedades concomitantes	Lista de enfermedades referidas por el paciente y/o desde la historia clínica			Cardiopatía aguda al esfuerzo Disfunción hepática Disfunción renal Psicosis Otras
14. Tratamientos farmacológico y no farmacológico	Lista de medicamentos y otros tratatmientos reportados por el paciente y/o desde la HC			Lista de fármacos y dosis
15. Enfermedad por la que se incluye en el ensayo clínico (de base)	Lista de enfermedades reportadas por el paciente y/o desde la HC	Politómica	Politómica	lista de enfermedades neuropáticas según CIE 10 Neuralgia del trigemino, Neuropatía diabética, por quimioterapia, Varicela Zoster, Ciatalgia asociada a esclerosis multiple Neurológicas desmielinizantes, neurodegenerativas Por desaferentación Por traumas

Cristidante



VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE UTILIZADA	ESCALA
16. Tratamiento de base	Lista y dosis de medicamentos y otros tratatmientos reportados por el paciente y/o desde la HC	Politómica	Politómica	aines, no aines, opiodes y antineuropáticos
17. Consumo de otras sustancias		Politómica		
18. Tratamiento con aceite/placebo	Tratamiento asignado aleatoriamente	Dicotómico	Dicotómico	Aceite/Placebo
19. Tiempo de tratamiento con aceite/placebo	Tiempo en semanas del tratamiento a partir de la fecha de inicio	Continua	Discreta	En semanas
20. Dosis de tratamiento con aceite/placebo	Según recomendaciones	Ordinal	Ordinal	Dosis
21. Regularidad de consumo del tratamiento	Evaluado en cada visita en base a la entrega de las nuevas dosis	Dicotómico	Dicotómico	Si/no
22. Discapacidad	Cuestionario Mc Guill *	Dicotómico	Dicotómico	si/no
23. Incapacidad	Cuestionario Mc Guill *	Dicotómico	Dicotómico	si/no
24. Insomnio	Cuestionario Mc Guill *			
25. Síntomas de Eventos adversos (control de seguridad)	Para control de seguridad. Reportados por el paciente	Politómica	Politómica	Sistema nervioso Gastrointestinales Psiquiátricos



VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE UTILIZADA	ESCALA
26. Escala del dolor Inicial, de tratamiento y de seguimiento	EVA ESCALA VISUAL DE DOLOR	Ordinal	Ordinal	0 a 10
27. Efectividad	30 % de mejora en la respuesta en relación al valor inicial individual			

2.6. TEMPORALIDAD DESDE EL INICIO, TIEMPO DE SEGUIMIENTO, VISITAS, AUTO-REPORTES:

2.6.1. Duración del tratamiento y placebo

Titulación: 4 semanas.

Inicio del tratamiento semana 5.

Duración del tratamiento 12 semanas.

Tiempo total: 4 semanas de titulación +12 semanas de tratamiento + 8 semanas seguimiento = 24 semanas totales por cada paciente ingresado.

2.6.2. Ingreso de los pacientes al ensayo clínico

La derivación de los pacientes se realizará desde los Consultorios de Neurología, Clínica, Diabetología y Anestesia del Sistema de salud de Misiones, del Hospital Madariaga y de otras Instituciones tanto públicas como privadas.

La evaluación para la admisión y posterior inclusión al estudio, la titulación y el seguimiento serán realizados mensualmente en visitas al Consultorio de Dolor establecido en el Hospital Madariaga del Parque de la Salud de Posadas, Misiones. En las evaluaciones se tendrán en



cuenta las variables según los criterios de inclusión, las valoraciones de dolor, de calidad de vida (insomnio, discapacidad, incapacidad) y los efectos adversos (esto último una vez incluido el paciente)

2.6.3. Descripción de visitas del estudio

Para ingresar al estudio, cada paciente concurrirá al **Consultorio de Admisión** para evaluar si cumple con los criterios de inclusión. Una vez que ingrese al ensayo clínico concurrirá al **Consultorio de Dolor** un total de 6 veces para evaluar las variables del estudio y además se realizarán contactos telefónicos de seguimiento durante la titulación, el tratamiento y el seguimiento, si fueran necesarios.

2.6.4. Consultorio de Admisión: integrantes y procedimientos a realizarse:

Estarán presentes investigadores principales y auxiliares a los efectos de explicar en qué consiste el ensayo clínico y ,si los mismos voluntariamente acceden a participar , se obtendrá la firma del **Consentimiento Informado**. También se registrarán datos sobre **las variables 1 a 11** de la Tabla 1 y se procederá a la **extracción de sangre** para los análisis de laboratorio de hemograma y funciones hepática y renal.

2.6.5. Consultorio de Dolor: integrantes y procedimientos a realizarse:

Estarán presentes investigadores principales y auxiliares, así como médicos clínicos para la evaluación de las variables 13 a 27 de la Tabla 1.

En dicho Consultorio se evaluará el dolor referido por el paciente para ser escalado, la calidad de vida y los efectos adversos que pudieran presentarse.

También se recibirán los frascos vacíos y se entregará el nuevo frasco con el aceite.



2.6.6. Medidas de bioseguridad: En cada consulta presencial, serán tomadas todas las medidas de bioseguridad necesarias, tanto por el grupo de investigación como por los participantes, según el nivel de exposición, para la prevención del contagio de la enfermedad CoVid-19, recomendaciones emanadas por el Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Misiones, Ministerio de Salud de la Nación y la Organización Mundial de la Salud (Anexo 3).

2.6.7. Variables evaluadas en cada instancia del desarrollo del estudio

En cada evaluación presencial para la admisión, el tratamiento y el seguimiento, serán registrados en Formularios elaborados *ad hoc* para escalar el dolor y la calidad de vida.

Los efectos adversos al aceite de cannabis a registrar y evaluar se consideraron de otros estudios previos realizados previamente sobre las sustancias en estudio, así como del prospecto del laboratorio elaborador.

2.7. TRATAMIENTO EN ESTUDIO

Aceite para el tratamiento y el placebo

El aceite de uso medicinal de cannabis a ser utilizado de concentración 75 mg/ml de cannabidiol y 9 mg/ml de tetrahidrocannabinol, en una presentación en frasco ámbar de 30 ml con dos jeringas dosificadoras de 1,5 ml incluidas, siendo el vehículo un aceite de triglicéridos de cadena media 6.

Cada 20 gotas equivalen a 1ml de aceite y a 75 mg de CBD y 9 mg de THC. Dos veces al día se utilizarán 0,5 ml. Para un tratamiento de tres meses se requieren 3 frascos (90 ml), más 1 frasco (30 ml) para la titulación, un total de cuatro frascos. Se procede a la entrega al paciente de 1 frasco en cada control de inicio y de seguimiento.



Se supervisará la toma del aceite. En cada visita el participante devolverá el frasco vacío y se le entregará otro con el aceite

Como grupo control se utilizará una muestra de participantes de igual tamaño que la expuesta a las sustancias activas, voluntarios seleccionados según criterios establecidos, quienes reciben la misma cantidad de frascos con placebo, sin los principios activos en estudio, CBD y THC, en su composición, efectuando el mismo esquema posológico con la misma dosis que los participantes expuestos al aceite de cannabis. También mantendrán el cumplimiento del tratamiento indicado previamente por el médico tratante.

La preparación de placebo, tendrá la misma presentación, el mismo aspecto, formato y rótulo que el producto activo en estudio.

Dosis a utilizar

El tratamiento analgésico propuesto consiste en la toma de 1 ml de aceite medicinal de cannabis con una concentración de cannabidiol total de 75 mg por dosis y 9 mg de tetrahidrocannabinol, en dos tomas por día cada 12 horas, durante un período de 12 semanas.

Previamente se deberá alcanzar la dosis terapéutica lo que demandará 4 semanas a los efectos de proceder a la titulación de las sustancias en evaluación, administrándose de forma gradual en 10 etapas, iniciando con 0,1 ml e incrementando 0,1 ml hasta llegar a 1 ml/día.

Se detalla el procedimiento:

1. Tomar 0,5 ml, dos veces por día, una con el desayuno y otra con la cena.
2. Realizar este esquema según recomendaciones específicas de la toma



3. Cumplir al mismo tiempo el tratamiento farmacológico y no farmacológico indicado.

TITULACIÓN	
ESQUEMA DE TITULACIÓN	<p>Procedimiento: Realizar la administración en 10 etapas.</p> <p>Se inicia con 0,1 ml/día y se incrementa 0,1 ml más hasta llegar a la dosis de inicio .</p> <p>Se agrega de 0,1 ml por día, en dos tomas diarias hasta alcanzar 1 ml/día.</p> <p>1. Aceite de cannabis: tomar</p> <p>Etapas:</p> <ul style="list-style-type: none">Etapas 1, día 1: 0,1 ml/día en una tomaEtapas 2, día 4 : 0,2 ml/día en 2 tomasEtapas 3, día 7 : 0,3 ml/día en 2 tomasEtapas 4, día 10 : 0,4 ml/día en 2 tomasEtapas 5, día 13 : 0,5 ml/día en 2 tomasEtapas 6, día 16 : 0,6 ml/día en 2 tomasEtapas 7, día 19 : 0,7 ml/día en 2 tomasEtapas 8, día 22 : 0,8 ml/día en 2 tomasEtapas 9, día 25 : 0,9 ml/día en 2 tomasEtapas 10, día 28: 1 ml/día en 2 tomas <p><i>Observación: Iniciar con la cena, y la mayor dosis de ajuste también administrar en la cena.</i></p>

Cristóbal



TITULACIÓN	
Posología semanal	Dosis: se incrementa gradualmente según esquema definido previamente de a 0,1/día, hasta llegar a 1 ml/día.
Período de titulación	30 días (4 semanas)
Número de visitas al centro de salud / contactos	6 (seis)
Otras consideraciones	Realizar el tratamiento indicado por el profesional tratante.

TRATAMIENTO	
ESQUEMA POSOLÓGICO TRATAMIENTO y PLACEBO	Procedimiento: 1. Aceite de cannabis: tomar 1 ml/día,
Posología semanal	En dos tomas de 0,5 ml, una con el desayuno y otra con la cena
Período de tratamiento	Tres meses (12 semanas)
Frecuencia y número de visitas al Consultorio de Dolor.	Mensualmente (6 visitas)
Otras consideraciones	Realizar el tratamiento indicado por el profesional tratante.

2.8. CRITERIOS DE ÉXITO:

Se considera un éxito si hay una mejoría de por lo menos el 30% en relación a la eficacia para el dolor y/o para la calidad de vida.

Custodiar



3. EQUIPO DE TRABAJO

Coordinadores : Dr Carlos Baéz - Dr Rodolfo Fernández Sosa
Investigadoras principales: Dra Cristina Martín - Bqca Maria Luz Vallejo
Investigadores Adjuntos: Lic Gabriela Decombard- Lic Darío Galeano
Mgter Walter von der Heyde
Asesor Especialista dolor: Dr Adrian Lafert
Asesor científico: Dr Marcelo Morante Director Programa
Nacional de Cannabis Medicinal Ministerio
Salud de la Nación.

Bioqca. Maria Luz VALLEJO
Investigadora Principal

Dra Cristina MARTIN
Investigadora Principal



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - CANNABINOIDES Y DOLOR - PROGRAMA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – ANMAT Fecha de realización: 21/11/17 - Fecha de última actualización: 26/10/17 Código interno: IURETS0015_20171117_ANMAT
2. Burns T y Ineck J. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006, 40; 251-57.
3. Benbadis S, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, et al. Medical marijuana in neurology. *Expert Rev. Neurother*. 2014; 14: 1453–65.
4. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.
5. DOLOR 2005;20:187-98 Unidad de Farmacología Institut Municipal d'Investigació Mèdica Barcelona Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología Universidad Autónoma Barcelona Universitat Pompeu Fabra Barcelona Farmacología clínica del cannabis S. ABANADES^{1,2,4}, A. CABRERO-CASTEL^{1,3}, J. FIZ^{1,2} Y M. FARRÉ^{1,2}
6. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinioids and endocannabinoids. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ (eds). *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Londres. Pharmaceutical Press 2004;103-17.
7. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004;47 (Suppl 1):345-58.
8. Elphick MR, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356:381-408.

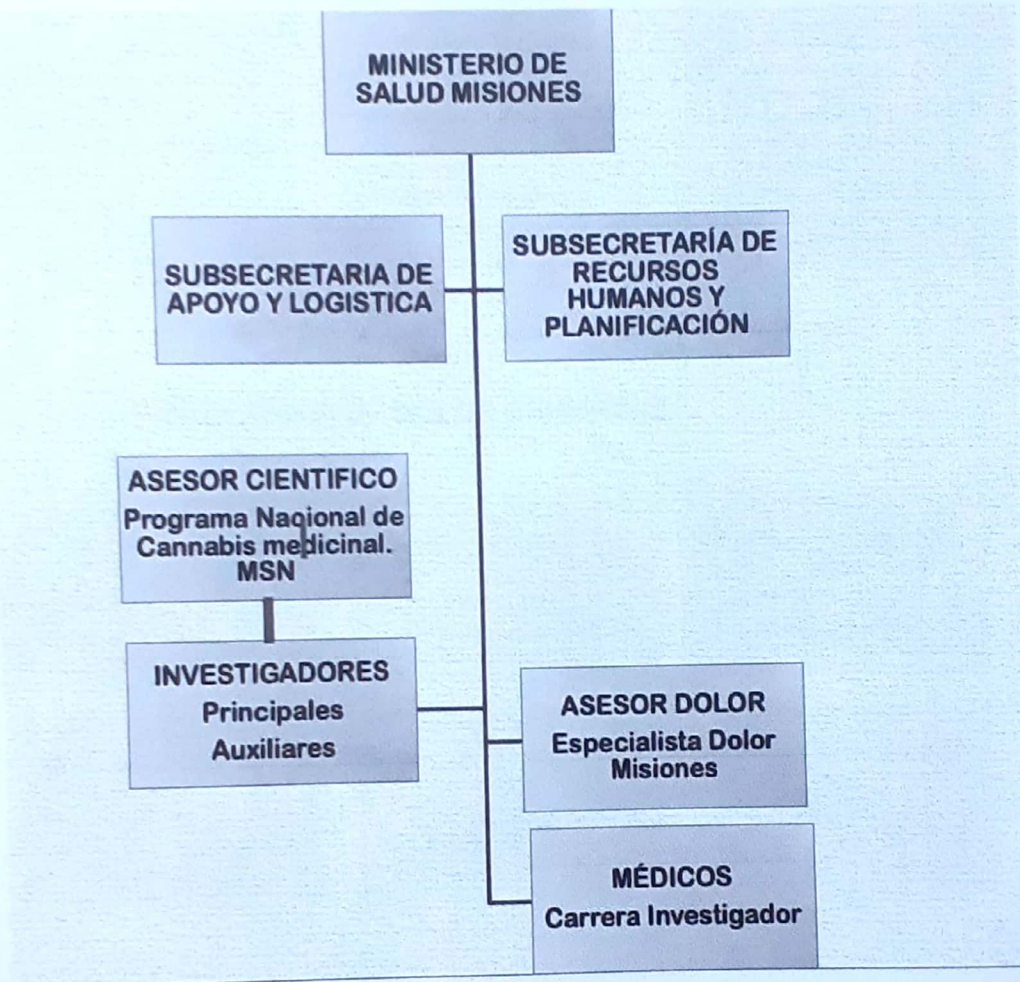


9. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77:299-318.
10. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58: 315-48.
11. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60.
12. Martínez Orgado JA, Fernández López D, Bonet Serra B, et al. El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal. *An Pediatr.* 2005; 63:433-40.
13. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.
14. Youssef FF, Irving AJ. From Cannabis to the Endocannabinoid System: Refocussing Attention on Potential Clinical Benefits. *West Indian Med J.* 2011; 60: 264.
15. Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2017, 61, 268–80.



ANEXOS: ORGANIGRAMAS

Figura 1: ORGANIGRAMA ESTRUCTURAL



Custodiar



Figura 2: ORGANIGRAMA FUNCIONAL

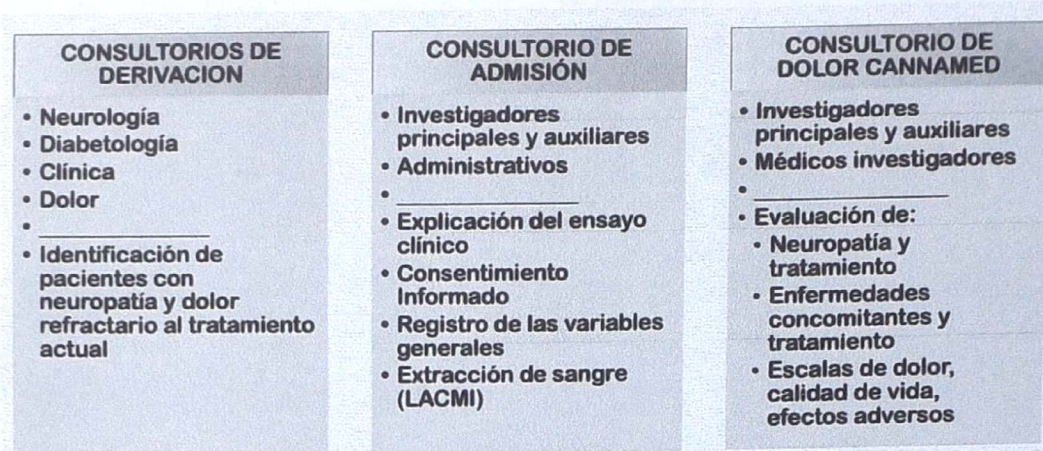
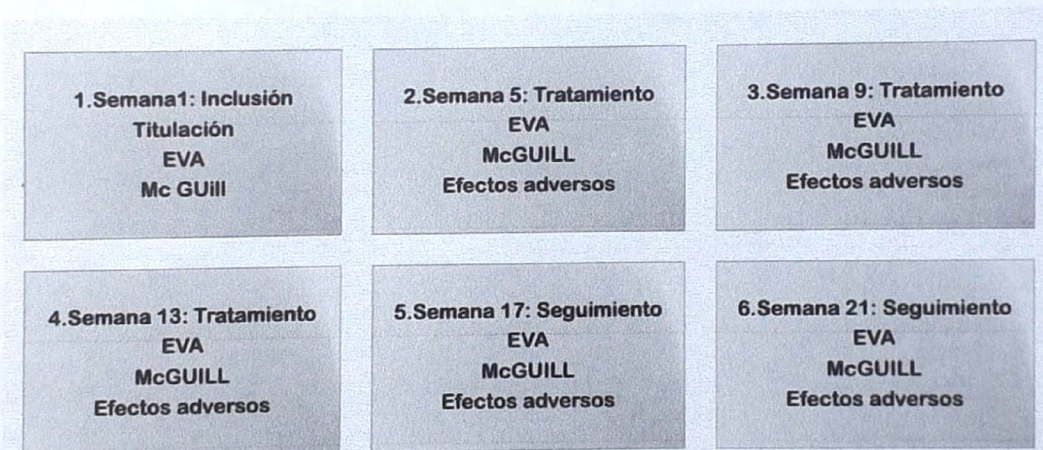


Figura 3: CONSULTORIO DE DOLOR CANNAMED





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Proyecto

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.