

Manejo y Control de la Demencia Senil (Alzheimer) con Deltabinol (Tetrahydrocannabinol)

Dr. Arturo Mora Ochoa; Dra. Susana Martínez Rodríguez

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ÍNDICE	Pág.
I. ANTECEDENTES.....	2
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III. JUSTIFICACIÓN.....	5
IV. OBJETIVOS.....	5
V. HIPÓTESIS.....	5
VI. METODOLOGÍA.....	5
VII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
VIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	6
IX. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	7
X. ASPECTOS ETICOS	7
XI. BIOSEGURIDAD	8
XII. INFRAESTRUCTURA FISICA Y FINANCIERA.....	9
XIII. PROGRAMA DE ACTIVIDADES.....	10
XIV. BIBLIOGRAFIA	

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Manejo y Control de la Demencia Senil (Alzheimer) con Deltabinol (Tetrahidrocanabinol)

Dr. Arturo Mora Ochoa; Dra. Susana Martínez Rodríguez

I. ANTECEDENTES

La demencia es una enfermedad crónica común que afecta principalmente a las personas de edad avanzada y se caracteriza por un deterioro progresivo de la capacidad cognitiva y funcional.

Los cannabinoides son agentes efectivos para el tratamiento de la demencia senil (*Alzheimer*) que suelen tener una estructura carbocíclica (21 carbonos formados por tres anillos ceiclohexeno, tetrahidropirano y benceno). Estos compuestos son componentes activos derivados de la planta de cannabis (*cannabis sativa*). Los principales cannabinoides que se identificaron fueron el compuesto psicoactivo Δ -9 Tetrahidrocanabinol (THC) y el compuesto no psicoactivo cannabidiol (CBD), aunque se considera que existen otros cannabinoides, que aparecen en diferentes cantidades según la variedad de la cannabis (*cannabis sativa*) valorada, algunos de los cuales pueden modular la respuesta al THC¹.

Se descubrió un sistema cannabinoide endógeno cuando estos compuestos actuaron a través de dos receptores cannabinoides específicos CB1 y CB2^{2 3}. Los receptores CB1 se encuentran en todo el sistema nervioso central, específicamente en el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo. En cambio, los receptores CB2 se encuentran en los tejidos periféricos, especialmente en los leucocitos y en menor medida en el sistema nervioso central⁴. Estudios recientes identificaron receptores CB2 en neuronas del tronco encefálico⁵ y en neuronas cerebelosas⁶ pero todavía no se comprende su función.

Algunos efectos neurobiológicos de los cannabinoides han resultado efectivos en el tratamiento de la demencia senil (*Alzheimer*).

¹ Iversen LL. The science of marijuana. Oxford: Oxford University Press, 2000.

² Howlett AC, Barth F, Bonner T, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacological Reviews 2002; 54: 161-202.

³ Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner T. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990; 346: 561-4

⁴ Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids?. British Journal of Pharmacology 2007; 152: 655-662.

⁵ Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science 2005; 310: 329-332.

⁶ Onaivi ES. Neuropsychological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. Neuropsychobiology 2006; 54: 231-246.

La función principal del sistema cannabinoide endógeno es la regulación de la transmisión sináptica⁷ y este proceso se puede alterar en muchas enfermedades neurológicas, incluida la demencia senil (*Alzheimer*). Los estudios comienzan a aportar pruebas de los efectos neuroprotectores de los cannabinoides. Los receptores CB1 regulan procesos como la producción excesiva de glutamatos y el estrés oxidativo, los cuales pueden dañar las neuronas y provocar neurodegeneración⁸. Los experimentos in Vitro han demostrado que los cannabinoides pueden proteger a las neuronas de este tipo de daño excitotóxico⁹¹⁰ y del daño hipóxico¹¹. También existen pruebas de que los receptores CB2 se asocian con la neuroprotección al reducir la neuroinflamación¹². La neurodegeneración es característica común en diferentes tipos de demencia, por lo que los efectos neuroprotectores de los cannabinoides son benéficos al retardar el desarrollo de estas enfermedades.

Los cannabinoides pueden tener efectos más específicos en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Un estudio reciente mostró que el THC disminuye la agregación del péptido beta-amiloide inducida por la acetilcolinesterasa, el marcador patológico clave de la enfermedad de Alzheimer¹³. La investigación informó que el THC inhibe competitivamente la enzima acetilcolinesterasa (AChE), una acción similar a la de los fármacos contra la demencia como el donepezilo. Otro estudio investigó los efectos de los cannabinoides en ratas inyectadas con péptido beta-amiloide para modelar la enfermedad de Alzheimer. La administración intracerebroventricular de un cannabinoide sintético (WIN55, 212-2) a estas ratas previene el déficit cognitivo y disminuye la neurotoxicidad¹⁴. Estos estudios indican que los cannabinoides pueden interrumpir el proceso de la enfermedad, así como tratar los síntomas en la enfermedad de Alzheimer.

⁷ Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 291-8.

⁸ Grundy RI. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002; 11: 1365-74.

⁹ Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95: 8268-73.

¹⁰ Shen M, Thayer SA. Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. *Molecular Pharmacology* 1998; 54: 459-62.

¹¹ Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischaemia and in neuronal cultures. *Journal of Neuroscience* 1999; 19: 2987-95

¹² Ehrhart J, Obergon D, Mori T, Hou H, Sun N, Bai Y, Klein T, Fernandez F, Tan J, Shytle RD. Stimulation of CB2 suppresses microglial activation. *Journal of Neuroinflammation* 2005; 2: 29.

¹³ Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics* 2006; 3: 773-7.

¹⁴ Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos M. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25: 1904-13

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en México se estima que el 6% de las personas mayores de 60 años sufren de la Enfermedad de Alzheimer o de algún tipo de demencia, es decir, aproximadamente 360 mil, y en el estado de Veracruz se estima que hay 28 mil personas con esta enfermedad¹⁵ y se predice que este número aumentará más de tres veces durante los próximos 50 años debido al aumento de la población de edad avanzada. Esta enfermedad incapacitante genera una carga significativa al individuo y a sus cuidadores, así como una importante carga económica¹⁶, los cuales son factores que llevan a la necesidad de identificar intervenciones terapéuticas efectivas.

Hoy en día los fármacos inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo se utilizan para el tratamiento de la demencia senil (*Alzheimer*) y pueden mejorar los síntomas cognitivos, las actividades diarias así como el comportamiento. No obstante, los efectos del tratamiento son mínimos y su acción sólo retarda el deterioro inevitable, alrededor de nueve a 12 meses.¹⁷ Al menos la mitad de los pacientes con *Alzheimer* también presentarán alteraciones en el comportamiento y síntomas psicológicos como, agitación, agresión y psicosis. Estos síntomas provocan un estrés significativo de los cuidadores¹⁸, producen angustia en el paciente y a menudo precipitan el ingreso en los hogares o residencias para personas mayores.¹⁹ Los fármacos anti-psicóticos son ampliamente utilizados para tratar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia senil, aunque solo son, moderadamente eficaces.^{20 21}

El uso de estos fármacos en la demencia senil, también se asocia con efectos secundarios graves que incluyen un mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares y muerte.^{22 23 24}

Recientemente se demostró que el inhibidor de colinesterasa donepezilo tiene un beneficio poco eficaz en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia senil²⁵. Por lo tanto, se necesitan tratamientos nuevos, seguros y mas efectivos para atacar este padecimiento y sus síntomas asociados.

¹⁵ Cifra publicada en; "La enfermedad de Alzheimer, recomendaciones para un cuidado de calidad"

http://www.sideso.df.gob.mx/documentos/la_enfermedad_de_alzheimer.pdf

¹⁶ Lowin A, Knapp M, McCrone P. Alzheimer's disease in the UK: comparative evidence on cost of illness and volume of health services research funding. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 16: 1143-8.

¹⁷ Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD005593]

¹⁸ Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *Journal of the American Medical Society* 1982; 248: 333-5.

¹⁹ Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 1990; 147: 1049-51

²⁰ Ballard C, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2]

²¹ Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14: 191-210.

²² Center for Drug Evaluation and Research. FDA public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances. FDA April 2005

²³ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. New advice issued on risperidone and olanzepine. MHRA March 2004

²⁴ Schneider L.S. Dagerman KS. Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo controlled trials *Journal of the American Medical Association* 2005; 29

²⁵ Howard R.J, Juszcak E, Ballard CG, Benthon P, Brown RG, Bullock R, et.al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *New Journal of Medicine* 2007; 357:1382-92

III. JUSTIFICACION

Aunque cada vez existen mayores pruebas neurobiológicas de que los cannabinoides pueden ser útiles en la modulación de los procesos de la enfermedad de *Alzheimer*, aun no se han efectuado los muy necesarios y suficientemente documentados estudios clínicos en esta área. Por lo que se necesitan más ensayos aleatorios controlados con placebo doble ciego para, de esta manera poder determinar con certeza, si los cannabinoides son clínicamente efectivos para el tratamiento de la demencia senil (*Alzheimer*).

IV. OBJETIVOS

Determinar si el deltabinol (THC) es clínicamente efectivo para el tratamiento de las personas con demencia senil (*Alzheimer*).

V. HIPOTESIS

- a).- La administración diaria de deltabinol (THC) reduce la actividad motora y la agitación durante la noche en pacientes con demencia senil.
- b).- Uno de los efectos del Deltabinol es provocar el apetito, lo cual evita la perdida de peso en los pacientes con demencia senil que se niegan a ingerir sus alimentos.
- c).- El Deltabinol (THC) es un hipnótico efectivo.

VI METODOLOGIA

Se trata de un ensayo con diseño cruzado (crossover) controlado con placebo, doble ciego que examina los efectos del Deltabinol (THC) en la anorexia y la alteración del comportamiento en pacientes con enfermedad de *Alzheimer*.

VII CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnostico de demencia senil (*Alzheimer*), según los criterios DSM-III-R y NINCDS-ADRDA.
- Pacientes con diagnostico de *Alzheimer* que se niegan a ingerir alimentos y que presentan actividad motora nocturna.

VIII CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que estén sometidos a tratamiento para demencia senil previamente diagnosticada (medicación psicoactiva y/o antidepresiva).
- Pacientes que presenten un cuadro de demencia degenerativa (deterioro progresivo).
- Pacientes Con diagnostico de Alzheimer, con enfermedad sistémica degenerativa (Diabetes Mellitus, IRC. Etc.)

Procedimiento:

Los participantes se asignaran al azar en dos grupos para recibir deltabinol (0.05mg/día. En 2 tomas al día.) o placebo durante seis semanas.

Antes del cruzamiento (crossover) los participantes serán sometidos a un periodo de lavado (washout period) de 2 semanas.

La asignación a los grupos de estudio se efectuara al azar, controlada por una farmacia en el cual se administraran en forma secuencial de frascos idénticos con el mismo vehículo (cbp), atreves del folio asignado a cada paciente participante.

Las asignaciones de los folios se encontraran en un archivo bloqueado al cual solo tendrá acceso el titular de la investigación.

Las mediciones iniciales se tomaran la semana anterior a la asignación de los grupos (placebo y deltabinol) y luego a intervalos semanales durante periodo que dure el estudio.

Nota: Para información detallada ver apartado Programa de actividades.

IX ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

La toma de datos para evaluar resultados será la siguiente:

- a) Estado nutricional según peso corporal y espesor del pliegue cutáneo del tríceps.
- b) Medición de albumina en plasma de linfocitos al principio y final del tratamiento.
- c) Medición de alteración del comportamiento: se medirá según la Escala para la Valoración de Trastornos de Conducta (Cohen-Mansfield Agitation Inventory).
- d) Medición de emociones: se medirá según la Escala de Afectos Observados (Lawton Observed Affect Scale).

X ASPECTOS ETICOS

La comunidad afectada de manera directa y/o indirecta por la demencia senil (Alzhéimer); está interesada en los compuestos activos de la *Cannabis sativa* por la posibilidad de sintetizarlos e incorporarlos en el conjunto de drogas de tipo legal que actúan como remedios o soluciones a las enfermedades demenciales.

Desde el punto de vista medico es preferible utilizar el Δ -9 Tetrahidrocannabinol (THC) no sintetico con su conjunto complejo de componentes. Una sustancia que tiene metabolitos que se acoplan perfectamente como "la llave - cerradura"²⁶ para abrir y cerrar puertas que se han habilitado a lo largo de la evolución de la vida en el producto final que es el cuerpo humano. Es así que se pueden establecer con el organismo conexiones que se remontan a informaciones más antiguas que las ancestrales en términos antropológicos.

La presencia de cannabinoides endógenos ligados a los cannabinoides externos en todos los mamíferos indican, que tenemos conexiones ocultas que apenas comenzamos a percibir en su totalidad.

Es difícil saber desde cuándo la especie humana ha utilizado los cannabinoides, pero hay reportes de uso desde que se conocen documentos históricos.

La variedad de los efectos de los 70 cannabinoides, y la aparente contradicción entre algunos de ellos, ha hecho que la *Cannabis sativa* haya cabalgado siempre en la tenue línea entre la droga y el remedio. Ya que el legado de miles de años reportaban ya sus propiedades curativas.

XI Bioseguridad

La prueba efectuada por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) (febrero 2009). Reportó que la dosis oral considerada como letal (DL./₅₀) para Δ -9 Tetrahidrocanabinol (THC) es de 1270mg/kg de peso corporal (prueba en ratas

²⁶ Emil Fischer hipótesis de la llave y la cerradura

machos), ingesta equivalente en humanos con un peso promedio de 60 kg, es de 76.2 litros de Deltabinol, cifra extremadamente lejana a la posibilidades de consumo de cualquier ser, persona ya que 1ml de la formula contiene 1mg de Δ -9 Tetrahydrocannabinol (THC). Partiendo de lo anterior se puede avalar el hecho que nunca se ha reportado en estudios médicos, o literatura el fallecimiento de persona alguna por el uso de cannabinoides.

En el 34* informe del comité de expertos de la OMS en farmacodependencia 2007 se reviso nuevamente la recomendación formulada en su 33* reunión, y estimo que la utilidad terapéutica es moderada pero vistas las investigaciones clínicas continuas de que es objeto, es probable que su utilización con fines médicos se amplié. Por consiguiente, el Comité recomendó la transferencia del Δ -9 Tetrahydrocannabinol de la lista II a la lista III del Convenio de 1971, sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y riesgoso para la salud pero cuyo valor terapéutico es de moderado a grande.²⁷

XII INFRAESTRUCTURA FISICA Y FINANCIERA

- Dentro de la Unidad

Edificios u oficinas

Laboratorio

Electricidad, aire acondicionado, agua

Limpieza

Teléfono estacionario

Conexión a internet

Equipos informáticos

- Costos Fijos

Salarios y prestaciones

Impuestos fijos

Servicios públicos

Depreciacion vehículos

²⁷ COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA 34° informe
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/TRS942_Spanish_34ECDD.pdf

- Costos Variables

Materiales e insumos directos
Honorarios por servicios profesionales
Comisiones sobre ventas
Viáticos
Asesoramiento (Legal, Fiscal, Otros)
Imprevistos (5% del costo total)
Materia prima directa
Impuestos específicos

Los recursos económicos necesarios para la realización del proyecto, serán financiados por el equipo de investigación, el cual depositara el capital en la cuenta de HSBC Cta. 4031970890 a nombre de Susana Martínez Rodríguez.

El suministro del medicamento Deltabinol será suministrado por la farmacéutica “DELTA-IX S.A. de C.V.”

XIII Programa de actividades

1. Búsqueda de candidatos potenciales a participar en el estudio:

Responsable: Grupo de tarea “Pesquisa y Detección”

- Solicitar y recabar lista de espera de solicitudes de ingreso a instituciones para el manejo y cuidado de pacientes de la tercera edad (casa de día, casa de retiro, albergues, etc.)
- Visitar y realizar cuestionario al familiar responsable del cuidado del paciente(anexo 1)
- Realizar la evaluación médica al potencial paciente a incluirse en la investigación (anexo 2) (anexo 3)
- Entrega de documentación recabada al H. Comité de Investigación de la Unidad Médica San Juan Bosco.

2. Análisis y selección de candidato potenciales a participar en el estudio:

Responsable: H. Comité de Investigación de la Unidad Médica San Juan Bosco

- Recepción de documentación recabada en el apartado anterior al H. Comité de Investigación de la Unidad Médica San Juan Bosco.
- Selección de los candidatos potenciales a participar en el estudio, en base a los criterios de inclusión y exclusión descritos en este protocolo de investigación.
- Asignación de folio (de manera aleatoria y consecutiva) a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.
- Entregar la lista de los pacientes seleccionados con sus respectivos folios asignados al investigador responsable (titular) de la investigación.

3. Resguardo de la información y asignación de pacientes al medico visitador.

Responsable: Investigador titular del estudio.

- Recibir lista con sus respectivos folios en original de los pacientes asignados por el comité de investigación.
- Realizar archivo de la lista de los pacientes seleccionados para el estudio con sus respectivos folios con resguardo electrónico y sigilo.
- Asignar al médico visitador el grupo de pacientes correspondientes.
- Enviar al laboratorio el 50% de los folios (sin nombres, ni ningún tipo de identificación) para la preparación de los contenedores con vehículo (cbp), y el activo deltabinol (THC), y el otro 50% de folios para la preparación del vehículo cbp, sin activo deltabinol (THC).

4. Preparación del medicamento y placebo:

Responsable: Laboratorio de la Unidad Médica San Juan Bosco.

- Recibir las listas de folios enviada por el investigador titular de la investigación.
- Proceder a realizar el llenado de los contenedores correspondientes y asignarles un folio de manera aleatoria, registrar la asignación (deltab inol/placebo).

- Enviar ambas listas (deltabinol/placebo) con los correspondientes folios asignados en original al investigador titular y posteriormente destruir cualquier información que contenga o sugiera la información de las mismas.
- Enviar los contenedores identificados con los folios correspondientes al investigador titular.

5. Registro y resguardo de información de la asignación de grupos (deltabinol/placebo):

Responsable: Investigador titular.

- Asignar al 50% de los pacientes previamente seleccionados de manera aleatoria por los lineamientos del protocolo de investigación, para ser sujetos al tratamiento del Deltabinol (THC) y el otro 50% de los pacientes restantes se les asignara Placebo; los cuales serán resguardados con sigilo en un archivo electrónico, exclusivamente por el investigador titular.
- Enviar los contenedores personalizados (etiquetados con nombre del paciente) a resguardo en la farmacia.

6. Resguardo y suministro de los contenedores (Deltabinol/Placebo)

Responsable: Personal de Farmacia San Juan Bosco.

- Recibir bajo resguardo los contenedores personalizados enviados por el investigador titular.
- Mantener en resguardo, en condiciones óptimas necesarias todos los contenedores.
- Surtir bajo receta médica, por petición exclusiva del investigador titular, los contenedores personalizados.
- Realizar reporte de abasto semanal (máximos y mínimos) de los contenedores resguardados.
- Entregar el reporte semanal de abasto al investigador titular.

7. Suministro de los contenedores (Deltabinol/Placebo), evaluación y monitoreo de los pacientes.

Responsable: Medico Visitador.

- Recoger la lista de pacientes que le han sido asignados por el investigador titular.
- Ubicar a cada uno de sus pacientes y aplicar la evaluación (anexo 3)
- Realizar reporte preliminar de los pacientes visitados y proporcionarlo al investigador titular.
- Recoger las recetas correspondientes a su grupo de pacientes del investigador.
- Surtir las recetas médicas en la farmacia San Juan Bosco.
- Entregar los contenedores correspondientes a cada uno de sus pacientes asignados.
- Realizar visita diaria y aplicar evaluación médica (anexo 3) y entregarlo al investigador responsable.
- Ajustar dosis en base a peso.
- Realizar reporte semanal de cada uno de sus pacientes (anexo 4) y entregarlo al investigador responsable.
- Realizar reporte final de fase (anexo 5) y entregarlo al investigador responsable.

8. Análisis de datos Fase 1

Responsable: Investigador titular.

- Vaciado de datos a la hoja de concentrado.
- Análisis de datos bajos los criterios del protocolo (*véase apartado "análisis e interpretación de resultados"*)

9. Periodo de lavado (washout period).

Responsable: Medico visitador

- Realizar visita semanal y aplicar evaluación médica (anexo 3) y entregarlo al investigador responsable.
- Realizar reporte al final de fase (washout period.) (anexo 5) y entregarlo al investigador

10. Análisis de datos Fase 2 (washout period).

- Vaciado de datos a la hoja de concentrado.
- Análisis de datos bajos los criterios del protocolo (*véase apartado “análisis e interpretación de resultados”*)

11. Resguardo de la información y asignación de pacientes Fase 3

Responsable: Investigador titular del estudio.

- Realizar archivo de la lista de los pacientes seleccionados en fase 1 que fueron tratados con Deltabinol (THC) con sus respectivos folios con resguardo electrónico y sigilo.
- Enviar al laboratorio el 50% de los folios (sin nombres, ni ningún tipo de identificación) para la preparación de los contenedores con vehículo (cbp), y el activo deltabinol (THC), y el otro 50% de folios para la preparación del vehículo cbp, sin activo deltabinol (THC).

12. Preparación del medicamento y placebo:

Responsable: Laboratorio de la Unidad Médica San Juan Bosco.

- Recibir las listas de folios enviada por el investigador titular de la investigación.
- Proceder a realizar el llenado de los contenedores correspondientes y asignarles un folio de manera aleatoria, registrar la asignación (deltabinol/placebo).
- Enviar ambas listas (deltabinol/placebo) con los correspondientes folios asignados en original al investigador titular y posteriormente destruir cualquier información que contenga o sugiera la información de las mismas.
- Enviar los contenedores identificados con los folios correspondientes al investigador titular.

13. Registro y resguardo de información de la asignación de grupos (Deltabinol/placebo):

Responsable: Investigador titular.

- En este punto se procederá de manera inversa, es decir, al 50% de pacientes que se les suministro previamente placebo se le tratara

con Deltabinol (THC) y al 50% restante se les suministrara placebo. El registro se hará de manera electrónica y en completo sigilo exclusivamente por el investigador titular.

- Enviar los contenedores personalizados (etiquetados con nombre del paciente) a resguardo en la farmacia.

14. Resguardo y suministro de los contenedores (Deltabinol/Placebo)

Responsable: Personal de Farmacia San Juan Bosco.

- Recibir bajo resguardo los contenedores personalizados enviados por el investigador titular.
- Mantener en resguardo, en condiciones óptimas necesarias todos los contenedores.
- Surtir bajo receta médica, por petición exclusiva del investigador titular, los contenedores personalizados.
- Realizar reporte de abasto semanal (máximos y mínimos) de los contenedores resguardados.
- Entregar el reporte semanal de abasto al investigador titular.

15. Suministro de los contenedores (Deltabinol/Placebo), evaluación y monitoreo de los pacientes.

Responsable: Medico Visitador.

- Visitar a cada uno de sus pacientes y aplicar la evaluación (anexo 3 y 4).
- Realizar reporte preliminar de los pacientes visitados y proporcionarlo al investigador titular.
- Recoger las recetas correspondientes a su grupo de pacientes del investigador.
- Surtir las recetas médicas en la farmacia San Juan Bosco.
- Entregar los contenedores correspondientes a cada uno de sus pacientes asignados.
- Realizar visita diaria y aplicar evaluación médica (anexo 3) y entregarlo al investigador responsable.
- Ajustar dosis en base a peso.

- Realizar reporte semanal de cada uno de sus pacientes (anexo 4) y entregarlo al investigador responsable.
- Realizar reporte final de fase (anexo 5) y entregarlo al investigador responsable.

16. Análisis de datos Fase 3

Responsable: Investigador titular.

- Vaciado de datos a la hoja de concentrado.
- Análisis de datos bajos los criterios del protocolo (véase apartado “análisis e interpretación de resultados”)

XIV Bibliografía.

1. Iversen LL. *The science of marijuana*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
2. Howlett AC, Barth F, Bonner T, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 2002; 54: 161-202.
3. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner T. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-4
4. Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids?. *British Journal of Pharmacology* 2007; 152: 655-662.
5. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005; 310: 329-332.
6. Onaivi ES. Neuropsychological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology* 2006; 54: 231-246.
7. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 291-8.
8. Grundy RI. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002; 11: 1365-74.
9. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95: 8268-73.
10. Shen M, Thayer SA. Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. *Molecular Pharmacology* 1998; 54: 459-62.
11. Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischaemia and in neuronal cultures. *Journal of Neuroscience* 1999; 19: 2987-95
12. Ehrhart J, Obergon D, Mori T, Hou H, Sun N, Bai Y, Klein T, Fernandez F, Tan J, Shytle RD. Stimulation of CB2 suppresses microglial activation. *Journal of Neuroinflammation* 2005; 2: 29.
13. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics* 2006; 3: 773-7.

-
14. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos M. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25: 1904-13
15. "La enfermedad de Alzheimer, recomendaciones para un cuidado de calidad"
http://www.sideso.df.gob.mx/documentos/la_enfermedad_de_alzheimer.pdf
16. Lowin A, Knapp M, McCrone P. Alzheimer's disease in the UK: comparative evidence on cost of illness and volume of health services research funding. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 16: 1143-8.
17. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD005593]
18. Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *Journal of the American Medical Society* 1982; 248: 333-5.
19. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 1990; 147: 1049-51
20. Ballard C, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2]
21. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
22. Centre for Drug Evaluation and Research. FDA public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances. FDA April 2005
23. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. New advice issued on risperidone and olanzepine. MHRA March 2004.
24. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 1934-43.
25. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1382-92.
26. Emil Fischer hipótesis de la llave y la cerradura
27. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA 34° informe
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/TRS942_Spanish_34ECDD.pdf