

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN RWE

Estudio Real World Evidence prospectivo multiterritorial del uso de cannabis medicinal en pacientes oncológicos en cuidados paliativos atendidos en Operativos Comunitarios

Evaluación de dolor, calidad de vida y carga sintomática mediante resultados reportados por pacientes (PROs)

Versión	1.2
Fecha	1 de octubre de 2026
Tipo de estudio	Observacional, prospectivo, longitudinal y multiterritorial, de Evidencia del Mundo Real (RWE)
Ámbito	Operativos médicos con Municipalidades, asociaciones y juntas de vecinos; visitas exclusivamente presenciales en operativos o consulta médica
Investigador Principal	_____
Institución coordinadora	_____
Documentación del estudio	ICF, CRF y PROs en formato papel; no se utilizará plataforma electrónica para la captura de datos del estudio

Nota metodológica

El protocolo no establece una intervención experimental ni sustituye los tratamientos oncológicos o paliativos habituales. La indicación, continuidad, ajuste o suspensión del cannabis medicinal mediante recetario magistral corresponde exclusivamente al criterio clínico independiente del médico tratante. El estudio no asigna, exige ni favorece una farmacia, proveedor, marca, formulación o concentración específica. La farmacia elaboradora se registrará únicamente como una variable de RWD cuando corresponda. La documentación del estudio se realizará íntegramente en formato papel y las visitas serán exclusivamente presenciales. Las Municipalidades, asociaciones y juntas de vecinos actuarán como entidades colaboradoras territoriales y no asumirán funciones de prescripción, elaboración, dispensación ni decisión terapéutica.

1. Resumen ejecutivo

Se propone un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y de Evidencia del Mundo Real (RWE) desarrollado mediante operativos médicos comunitarios coordinados con Municipalidades, asociaciones, organizaciones comunitarias y juntas de vecinos. La población estará constituida por pacientes adultos con diagnóstico oncológico incorporados a cuidados paliativos que utilicen cannabis medicinal mediante recetario magistral prescrito por su médico tratante, o sean evaluados clínicamente para su indicación dentro de la atención habitual. [8]

El objetivo principal será caracterizar la evolución del dolor, la calidad de vida y la carga sintomática desde la perspectiva del paciente. Se utilizarán resultados reportados por pacientes (PROs) y registros clínicos estructurados. Se priorizará una batería de baja carga: NRS/EVA para dolor, RAND-36 para calidad de vida y escalas numéricas de 0 a 10 para síntomas paliativos relevantes. PHQ-9 y GAD-7 serán módulos secundarios y opcionales según condición clínica. Se incorporará además una medida de percepción global de cambio (PGIC o equivalente previamente definido). [4-7,9]

Toda la documentación del estudio se completará en formato papel durante visitas presenciales. El consentimiento informado (ICF), el cuaderno de recogida de datos (CRF) y los cuestionarios reportados por pacientes (PROs) se registrarán en formularios impresos, identificados con el código del participante y la versión vigente. No se utilizará una plataforma electrónica para la captura de datos del estudio.

Los resultados permitirán describir efectividad clínica en condiciones reales, tolerabilidad, cambios en síntomas y modificaciones en medicación concomitante. El estudio no pretende demostrar eficacia causal como un ensayo clínico, sino documentar resultados de práctica clínica real de manera sistemática, longitudinal y centrada en el paciente.

Este protocolo está armonizado con su protocolo complementario de Atención Primaria de Salud: mantiene las mismas cuatro visitas presenciales, PROs principales, variables clínicas esenciales, procedimientos de ICF, estructura de CRF/PROs en papel y reglas de seguimiento, para permitir análisis por cohorte y análisis agrupados.

2. Antecedentes y justificación

Los cuidados paliativos buscan prevenir y aliviar el sufrimiento asociado a enfermedades potencialmente mortales mediante la identificación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales. En cáncer avanzado, el control sintomático y la calidad de vida son componentes centrales de la atención. [1,2]

Cannabis y cannabinoides han sido estudiados en personas con cáncer principalmente para el manejo de síntomas relacionados con la enfermedad o sus tratamientos, entre ellos dolor, náuseas y vómitos, alteraciones del apetito y sueño. La evidencia disponible es heterogénea y no reemplaza los estándares de cuidados paliativos; por ello, la generación de RWE puede aportar información complementaria sobre utilización, tolerabilidad y resultados percibidos por pacientes en contextos clínicos habituales. [3,8]

El uso de PROs permite documentar de manera directa la experiencia del paciente. En esta población se prioriza un conjunto breve de instrumentos para evitar sobrecarga, manteniendo el foco principal en dolor, calidad de vida y carga sintomática, mientras ansiedad y síntomas depresivos se consideran resultados secundarios. [9]

3. Pregunta de investigación

¿Cómo evolucionan el dolor, la calidad de vida y la carga sintomática de pacientes oncológicos en cuidados paliativos que utilizan cannabis medicinal mediante recetario magistral prescrito por su médico tratante en condiciones de práctica clínica real, y cuál es su tolerabilidad y percepción global de beneficio durante el seguimiento?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar prospectivamente, en condiciones de práctica clínica real, la evolución del dolor, la calidad de vida y la carga sintomática en pacientes oncológicos en cuidados paliativos que utilizan cannabis medicinal mediante recetario magistral prescrito por su médico tratante, mediante variables clínicas y resultados reportados directamente por los pacientes (PROs).

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar clínica y sociodemográficamente a la población participante.
- Describir el uso de cannabis medicinal: motivo de indicación, formulación, contenido de cannabinoides cuando esté disponible, vía de administración, dosis/pauta, frecuencia y duración.
- Cuantificar la evolución del dolor mediante NRS/EVA. [7]
- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud mediante RAND-36. [4]
- Describir la evolución de síntomas paliativos relevantes mediante un registro estructurado de carga sintomática.
- Evaluar la percepción global de cambio del paciente durante el seguimiento.
- Registrar tolerabilidad, posibles eventos adversos y motivos de discontinuación o modificación del tratamiento.
- Explorar cambios en medicación concomitante, incluyendo analgésicos, opioides, antieméticos, hipnóticos, ansiolíticos y otros fármacos paliativos.
- Evaluar síntomas de ansiedad y depresión como resultados secundarios mediante GAD-7 y PHQ-9, cuando corresponda. [5,6]
- Generar una base de RWE apta para análisis por cohorte, análisis agrupados, informes, comunicaciones científicas y futuras publicaciones.

5. Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y multiterritorial de Evidencia del Mundo Real. Los pacientes serán atendidos exclusivamente de forma presencial, ya sea en operativos realizados en dependencias facilitadas por Municipalidades u organizaciones territoriales o en la consulta habitual del médico participante. No se contemplarán visitas por telemedicina. El protocolo no asignará tratamientos ni impondrá una pauta terapéutica estandarizada; documentará decisiones clínicas habituales. La prescripción de cannabis medicinal mediante recetario magistral será realizada exclusivamente por el médico tratante y el estudio no asignará ni favorecerá una farmacia, proveedor, marca o formulación específica. [8]

La Municipalidad, asociación o junta de vecinos será considerada entidad colaboradora o articuladora territorial y no se considerará automáticamente centro de investigación por el solo hecho de facilitar convocatoria o infraestructura.

Podrán coexistir dos escenarios: (a) pacientes que ya utilizan cannabis medicinal mediante recetario magistral al momento de ingresar, en quienes se registrarán antecedentes de exposición previa y se realizará seguimiento prospectivo; y (b) pacientes en quienes, por decisión independiente del médico tratante, el cannabis medicinal mediante recetario magistral se inicie durante el período del estudio. Esta distinción se registrará para el análisis.

6. Población del estudio

6.1 Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Diagnóstico oncológico documentado y condición de cuidados paliativos o seguimiento paliativo activo.
- Atención en alguno de los operativos o modalidades asistenciales contempladas por el protocolo comunitario.

- Uso actual de cannabis medicinal mediante recetario magistral prescrito por el médico tratante o evaluación clínica que determine su indicación dentro de la atención habitual.
- Capacidad para comprender el estudio y otorgar consentimiento informado válido.
- Capacidad clínica y funcional para responder los PROs en formato papel, directamente o mediante los mecanismos autorizados por el protocolo cuando corresponda.
- Aceptación voluntaria de participación mediante ICF en papel, firmado antes de realizar cualquier procedimiento de investigación.

6.2 Criterios de exclusión

- Imposibilidad clínica o cognitiva de completar la evaluación sin una modalidad de apoyo previamente autorizada.
- Situación clínica aguda que requiera priorizar atención inmediata y haga improcedente la participación en ese momento.
- Negativa a participar o retiro del consentimiento.
- Cualquier condición que, a juicio del equipo clínico, haga que la participación aumente de manera injustificada la carga o el riesgo para el paciente.

6.3 Consideraciones de participación

La decisión terapéutica será independiente de la participación en el estudio. Rechazar o retirar el consentimiento no afectará la atención médica habitual ni el acceso a prestaciones que correspondan. La condición clínica del paciente prevalecerá siempre sobre los procedimientos de investigación.

7. Consentimiento informado presencial en papel (ICF)

El proceso de consentimiento informado se realizará exclusivamente de forma presencial y en formato papel, utilizando la versión vigente del ICF aprobada por el Comité Ético Científico correspondiente. El ICF deberá identificar el protocolo, versión, fecha y establecimiento o lugar de la visita, y se completará antes de cualquier procedimiento de investigación.

- Entrega presencial de la versión vigente del ICF al potencial participante, con tiempo suficiente para su lectura antes de decidir si desea participar.
- Explicación presencial del estudio por un integrante autorizado y capacitado del equipo, con oportunidad suficiente para formular preguntas.
- Verificación presencial de la identidad del participante mediante un documento oficial, sin incorporar copias innecesarias del documento al archivo de investigación.
- Comprobación de comprensión, voluntariedad y derecho a retirarse del estudio sin afectar la atención clínica habitual.
- Firma manuscrita y fecha del participante y de las demás partes requeridas en el ICF, utilizando la versión documental vigente.
- Entrega al participante de una copia íntegra del ICF firmado; el original se conservará en el archivo del estudio con acceso restringido.
- Registro del proceso de consentimiento en la documentación fuente correspondiente y habilitación de los procedimientos del estudio sólo después de completar y firmar el ICF.
- No se realizará consentimiento remoto ni por videollamada; todo el proceso será presencial.

Todas las visitas del estudio, incluida la visita basal y los seguimientos, serán presenciales. El ICF, CRF y PROs se completarán en papel y formarán parte del archivo documental del estudio.

8. Resultados y variables

8.1 Resultados principales

- Dolor: puntuación NRS/EVA de 0 a 10 y cambio respecto de la evaluación basal. [7]
- Calidad de vida: dominios y puntuaciones derivadas del RAND-36 según su método de puntuación. [4]

- Carga sintomática: intensidad de síntomas seleccionados mediante escalas numéricas 0-10 registradas de forma consistente en cada visita.

8.2 Resultados secundarios

- Percepción global de cambio (PGIC o escala equivalente previamente definida).
- Síntomas de ansiedad mediante GAD-7, cuando corresponda. [6]
- Síntomas depresivos mediante PHQ-9, cuando corresponda. [5]
- Cambios en sueño, apetito, náuseas/vómitos, fatiga y bienestar general.
- Cambios en medicación concomitante y carga farmacológica.
- Tolerabilidad, eventos adversos, discontinuaciones y motivos de ajuste.
- Continuidad, características y ajustes del tratamiento magistral.

8.3 Registro de carga sintomática

Para reducir la carga de cuestionarios en una población paliativa, se utilizará un registro breve de síntomas mediante escalas numéricas de 0 a 10. La redacción y el período de recuerdo deberán mantenerse iguales en todas las visitas. Este registro es descriptivo y no debe presentarse como una escala validada si se construye específicamente para el estudio.

- Dolor
- Alteración del sueño
- Náuseas/vómitos
- Disminución del apetito
- Fatiga
- Malestar o ansiedad
- Bienestar general

9. Instrumentos PRO

Instrumento	Dominio	Rol en el protocolo	Momento
NRS/EVA 0-10	Dolor	Principal	Basal y seguimientos
RAND-36	Calidad de vida	Principal	Basal, 3 y 6 meses*
Registro sintomático 0-10	Carga sintomática	Principal	Basal y seguimientos
PGIC o equivalente	Cambio global percibido	Secundario	Seguimientos
GAD-7	Ansiedad	Secundario / opcional	Basal y seguimientos seleccionados
PHQ-9	Síntomas depresivos	Secundario / opcional	Basal y seguimientos seleccionados

* La periodicidad de los módulos secundarios podrá ajustarse según tolerancia y condición clínica, manteniendo los puntos temporales principales definidos antes del reclutamiento.

10. Caracterización del cannabis medicinal magistral

En cada visita se documentará de forma estructurada la exposición a cannabis medicinal mediante recetario magistral. El objetivo es describir el tratamiento con suficiente detalle para interpretar los resultados clínicos y permitir análisis por subgrupos. La farmacia elaboradora se registrará como variable de RWD y no será asignada por el estudio.

- Nombre de la farmacia elaboradora de la preparación magistral, cuando esté disponible; el protocolo no predefine ni exige una farmacia específica.
- Síntoma(s) objetivo de tratamiento.
- Formulación y concentración declarada de THC, CBD u otros cannabinoides cuando exista información confiable.
- Vía de administración.
- Dosis o pauta prescrita y frecuencia de uso.
- Dosis efectivamente utilizada y adherencia/continuidad.
- Fecha aproximada de inicio y duración de exposición.

- Cambios de dosis, concentración, formulación o vía durante el seguimiento.
- Percepción de beneficio, motivos de ajuste o suspensión y tolerabilidad.

11. Procedimientos y seguimiento

El seguimiento se mantendrá armonizado en ambos protocolos: visita basal, mes 1, mes 3 y mes 6. Cualquier ajuste de ventanas o periodicidad deberá definirse antes del inicio del reclutamiento y documentarse de manera consistente en ambas cohortes cuando se pretenda realizar análisis agrupados.

Evaluación	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
ICF / elegibilidad	X			
Datos clínicos y oncológicos	X	Actualizar	Actualizar	Actualizar
Cannabis medicinal magistral	X	X	X	X
NRS/EVA dolor	X	X	X	X
Carga sintomática 0-10	X	X	X	X
RAND-36	X		X	X
PGIC		X	X	X
GAD-7 / PHQ-9*	X	Según plan	Según plan	Según plan
Medicaciones concomitantes	X	X	X	X
Eventos adversos	Desde basal	X	X	X

* Módulos secundarios: su aplicación podrá omitirse si la condición clínica o la fatiga del paciente desaconsejan aumentar la carga de evaluación.

12. Medicación concomitante y seguridad

Se registrarán los tratamientos concomitantes relevantes, en especial analgésicos, opioides, antieméticos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos y otros medicamentos utilizados en cuidados paliativos. En cada seguimiento se documentarán incorporaciones, suspensiones y cambios de dosis.

Los eventos adversos comunicados por el paciente, cuidador o equipo tratante serán registrados con fecha de inicio, intensidad, evolución, acción adoptada y valoración clínica de posible relación con cannabis medicinal cuando corresponda. Los eventos clínicamente relevantes deberán manejarse de acuerdo con la práctica asistencial y los procedimientos institucionales. El estudio no sustituirá ni retrasará el manejo paliativo estándar.

13. Organización y responsabilidades

Las Municipalidades, asociaciones y juntas de vecinos podrán colaborar en convocatoria, difusión, infraestructura y coordinación territorial. La responsabilidad clínica y de investigación permanecerá en el equipo médico e investigador. Estas organizaciones no asumirán funciones de prescripción, elaboración, dispensación ni decisión terapéutica.

1. Convocatoria territorial y preidentificación de posibles participantes.
2. Información presencial del estudio y coordinación del proceso de ICF en papel.
3. Evaluación médica presencial.
4. Registro basal clínico, oncológico y del preparado magistral en CRF en papel.
5. Aplicación presencial de PROs en formato papel y módulos según tolerancia.
6. Indicación, continuidad o ajuste terapéutico según criterio clínico habitual.
7. Seguimientos programados a 1, 3 y 6 meses.
8. Registro de tolerabilidad, eventos adversos y cambios farmacológicos.
9. Análisis agregado de RWE y devolución de resultados.

Cada profesional participante deberá estar formalmente incorporado al equipo del estudio, capacitado en el protocolo, en el uso y cumplimentación de ICF, CRF y PROs en papel y en los procedimientos de seguridad, y actuar dentro de las funciones que le hayan sido delegadas.

14. Plan de análisis estadístico

El análisis será principalmente descriptivo y longitudinal. Las variables continuas se resumirán mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según distribución. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias y porcentajes.

Para comparar puntuaciones PRO entre basal y seguimiento podrán utilizarse pruebas pareadas paramétricas o no paramétricas según corresponda. Cuando el tamaño muestral y la completitud de datos lo permitan, se podrán emplear modelos longitudinales de medidas repetidas o modelos mixtos para estimar cambios en el tiempo, considerando correlación intraindividual y covariables clínicas relevantes.

Los análisis de subgrupos por formulación, predominio THC/CBD, tipo de cáncer, exposición previa, uso de opioides, ámbito asistencial u otros factores serán exploratorios. No se interpretarán asociaciones observacionales como demostración de causalidad.

15. Gestión documental, datos y armonización

- Cada participante será identificado mediante un código de estudio; la base analítica no contendrá identificadores directos.
- La llave de reidentificación, si existe, se almacenará separadamente y con acceso restringido.
- Los datos se obtendrán mediante CRF y cuestionarios PRO en formato papel, completados durante las visitas presenciales conforme a las versiones aprobadas del protocolo y sus documentos asociados.
- Los documentos en papel deberán mantenerse completos, legibles y trazables. Las correcciones se realizarán sin ocultar el dato original, dejando constancia de fecha e iniciales o firma de la persona autorizada que efectúa la corrección.
- Los reportes y publicaciones utilizarán resultados agregados y no identificables.
- El tratamiento de datos deberá ajustarse a la normativa chilena vigente aplicable y a las políticas institucionales de los centros o entidades participantes.
- Para el análisis estadístico, los datos podrán ser digitados posteriormente en una base de datos por personal autorizado. Los formularios originales en papel constituirán la documentación fuente del estudio y prevalecerán ante cualquier discrepancia de transcripción.

Ambos protocolos utilizarán un diccionario de datos común. Las variables esenciales, nombres de campos, unidades, ventanas temporales, instrumentos, versiones de cuestionarios y reglas de codificación deberán mantenerse armonizados. Para análisis agrupados se incorporará una variable que identifique el ámbito asistencial o tipo de captación (Atención Primaria de Salud correspondiente versus operativo comunitario), evitando asumir que ambas poblaciones son idénticas.

16. Consideraciones éticas

La participación será voluntaria y requerirá ICF válido y firmado en papel antes de cualquier procedimiento de investigación. Antes de iniciar el reclutamiento, el protocolo, ICF, CRF, PROs, materiales de convocatoria y procedimientos de manejo y archivo de datos deberán contar con la revisión y aprobación ética e institucional que corresponda.

La investigación se considera observacional: las decisiones terapéuticas permanecerán bajo responsabilidad exclusiva del médico tratante. La participación en el estudio no estará condicionada a utilizar una farmacia, proveedor, marca, formulación o concentración determinada. La indicación médica, prescripción, elección de farmacia, elaboración y dispensación del preparado magistral deberán permanecer independientes de la decisión de participar en el estudio. La negativa a participar o el retiro del consentimiento no afectará la atención clínica habitual del paciente.

Dada la vulnerabilidad potencial de pacientes oncológicos en cuidados paliativos, se minimizará la carga de cuestionarios, se permitirá interrumpir o reprogramar evaluaciones por fatiga o malestar y se priorizará siempre el bienestar del paciente.

17. Resultados esperados, armonización y difusión

El proyecto permitirá generar una base estructurada de RWE sobre uso de cannabis medicinal mediante recetario magistral en pacientes oncológicos en cuidados paliativos atendidos mediante operativos comunitarios o consultas médicas presenciales. Se espera describir la evolución de dolor, calidad de vida, carga sintomática, tolerabilidad y medicación concomitante, identificando patrones de utilización y señales que requieran investigación posterior.

El diseño armonizado permitirá analizar cada cohorte por separado y, cuando metodológicamente corresponda, combinar la información de atenciones en la Atención Primaria de Salud correspondiente y operativos comunitarios. El análisis agrupado deberá identificar la procedencia de cada participante y considerar variables clínicas y de contexto pertinentes.

Los resultados podrán comunicarse mediante informes técnicos, devoluciones agregadas a las entidades participantes, presentaciones científicas, resúmenes para congresos y manuscritos. Toda difusión deberá preservar la confidencialidad y reflejar las limitaciones inherentes a un estudio observacional.

18. Referencias bibliográficas

Las referencias se citan en el texto mediante numeración entre corchetes.

1. World Health Organization. Palliative care. Fact sheet. WHO; 2020.
2. World Health Organization. Cancer. Fact sheet. Updated 3 July 2026.
3. National Cancer Institute. Cannabis and Cannabinoids (PDQ®) - Health Professional Version. NCI; revisión continua.
4. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. Health Economics. 1993;2(3):217-227.
5. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. Journal of General Internal Medicine. 2001;16(9):606-613.
6. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Archives of Internal Medicine. 2006;166(10):1092-1097.
7. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. 2001;94(2):149-158.
8. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. Guidance for Industry. FDA; August 2023.
9. U.S. Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Guidance for Industry. FDA; December 2009.

Anexo 1. Variables mínimas sugeridas para el CRF

Dominio	Variables mínimas
Identificación de estudio	Código, tipo de captación/ámbito, profesional, fecha de inclusión y visita.
Oncología	Tipo de cáncer, estadio si está disponible, tratamientos oncológicos actuales/previos y estado paliativo.
Síntomas	Dolor, sueño, náuseas/vómitos, apetito, fatiga, malestar/ansiedad y bienestar general.
Cannabis medicinal	Farmacia elaboradora (registrada según prescripción), formulación magistral, THC/CBD cuando se conozca, vía, dosis/pauta, frecuencia, fecha de inicio, cambios y continuidad.
PROs	NRS/EVA, RAND-36, PGIC, GAD-7/PHQ-9 cuando corresponda.
Medicaciones	Opioides, otros analgésicos, antieméticos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos y otros paliativos.
Seguridad	Evento adverso, fecha, intensidad, evolución, acción tomada y relación clínica posible.
Seguimiento	Continuidad, suspensión, hospitalización/urgencia si se decide medir, retiro y motivo.

Anexo 2. Elementos mínimos del proceso de ICF en papel

- Versión vigente del ICF en papel disponible al participante antes de la firma.
- Identificación del participante y del miembro autorizado del equipo que conduce el proceso.
- Registro de fecha y versión documental del ICF.
- Constancia de explicación, oportunidad de preguntas, comprensión y voluntariedad.
- Firma manuscrita y fecha de las partes requeridas.
- Entrega al participante de una copia íntegra del ICF firmado y conservación del original en el archivo del estudio.
- Nota fuente del proceso y habilitación de procedimientos posteriores al consentimiento.
- El proceso de consentimiento será exclusivamente presencial; no se realizará consentimiento por telemedicina ni videollamada.