



UGR Universidad
del Gran Rosario

TESINA

LICENCIATURA EN KINESIOLOGIA Y FISIATRIA

Título:

**“Complementación del tratamiento kinésico y el cannabis
en pacientes espásticos con Esclerosis Múltiple”**

Autores:

Badra, Julio. UGR – N° 1089

Velázquez, Joaquín. UGR – N° 3500

Director:

Dr. Lorenzo Guerrero

Fecha de Presentación:

24/05/2024

Firma de los autores:

Badra, Julio

Velázquez, Joaquín

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune crónica más común del sistema nervioso central (SNC), y afecta a más de dos millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por inflamación, desmielinización y neurodegeneración.

La eficacia clínica y la relación riesgo-beneficio de todos estos tratamientos aún están lejos de ser óptimas, y los medicamentos más efectivos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves.

El cannabis se considera un agente antiinflamatorio e inmunosupresor prometedor debido a sus acciones centrales y periféricas sobre los receptores CB1 y CB2 que median diferentes vías intracelulares cuando se activan.

Las intervenciones de fisioterapia (PT) pueden ser una opción segura y beneficiosa para la espasticidad en personas con EM. Las intervenciones de PT incluyen una amplia gama de enfoques terapéuticos, como entrenamiento físico, bipedestación terapéutica, ondas de choque, estimulación eléctrica y vibración.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo general realizar una revisión bibliográfica sobre la utilización del Cannabis en sus diferentes formas acoplado a la rehabilitación kinésica para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Métodos: Se realizó llevando a cabo una búsqueda bibliográfica sobre la complementación del tratamiento kinésico y el cannabis en pacientes espásticos con Esclerosis Múltiple, incluyendo estudios publicados a partir del año 2014 hasta 2024 inclusive.

Resultados: A partir de la búsqueda bibliográfica se recolectaron 10 artículos científicos.

Conclusiones: Según la revisión realizada, el uso del cannabis y la rehabilitación kinésica han mostrado mejoras significativas para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

ÍNDICE

I. Introducción.....	1
II. Objetivos	4
II. a. Objetivo General.....	4
II. b. Objetivos Específicos	4
III. Marco Teórico	5
III.2. Sistema Nervioso Central. Generalidades	5
III.3. Esclerosis Múltiple	6
III.3.1. Fisiopatología de la EM	7
III.3.2. Sintomatología EM	11
III.3.2.a. Espasticidad en la EM	12
III.3.3. Diagnostico	13
III.4. Tratamiento actual de la EM	15
III.4.1.a Tratamiento Farmacológico EM.....	16
III.4.1.b Tratamiento Farmacológico de la espasticidad	19
III.4.2. Tratamiento Kinésico	19
III.5. Cannabis	22
III.5.1. Acción del Cannabis sobre el Sistema Nervioso	24
III.5.2. Cannabis y Espasticidad	25
III.5.3. Formas de administración del Cannabis.....	25
IV. Justificación	28
V. Métodos	29
VI. Resultados.....	31
VII. Análisis de Resultados	51
VIII. Discusión	53
IX. Conclusión	55
X. Referencias Bibliográficas	56

I. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune crónica más común del sistema nervioso central (SNC), y afecta a más de dos millones de personas en todo el mundo. La EM tiene una etiología desconocida, es al menos dos veces más común en mujeres que en hombres y, por lo general, comienza en adultos de 20 a 45 años de edad. Se desarrolla a través de un curso muy heterogéneo e impredecible. Según el curso clínico, la EM generalmente se divide en cuatro formas principales: (i) EM recurrente remitente (EMRR), que afecta al 85 % de los pacientes con EM, (ii) EM progresiva secundaria (EMSP), que puede desarrollarse en algunos EMRR pacientes, (iii) EM progresiva primaria (EMPP), que afecta aproximadamente al 10 % de los pacientes con EM, y (iv) EM progresiva-recidivante (EMPR). ⁽¹⁾

La EM se caracteriza por inflamación, desmielinización y neurodegeneración, que se considera que resultan de la entrada en el SNC de linfocitos T específicos de mielina autorreactivos. Las células T se reactivan en el SNC por las células presentadoras de antígenos locales, lo que finalmente desencadena una cascada inflamatoria que incluye la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y el interferón (IFN)- γ , el reclutamiento de células inflamatorias adicionales (células T, monocitos, células B), activación persistente de macrófagos que resulta en la muerte de oligodendrocitos y mayor desmielinización. ⁽¹⁾

La EM no tiene cura conocida hasta el momento, sin embargo, varios tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores han demostrado ser útiles para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir las tasas de recaída, incluidos IFN- β , acetato de glatiramer, fumarato de dimetilo, el inhibidor de la topoisomerasa tipo II mitoxantrona, el inhibidor de la síntesis de pirimidina teriflunomida, el análogo de purina cladribina, los agonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) fingolimod, siponimod y ozanimod, y varios anticuerpos monoclonales como natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab. Sin embargo, la eficacia clínica y la relación riesgo-beneficio de todos estos tratamientos aún están lejos de ser óptimas, y los medicamentos más efectivos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves. ⁽¹⁾

Varias líneas de evidencia indican que los cannabinoides tienen propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras, lo que sugiere que estos fármacos pueden ser terapéuticos en enfermedades inflamatorias, y los receptores de cannabinoides se han propuesto recientemente como objetivos terapéuticos para enfermedades autoinmunes, incluida la EM. ⁽¹⁾

El cannabis se considera un agente antiinflamatorio e inmunosupresor prometedor debido a sus acciones centrales y periféricas sobre los receptores

CB1 y CB2 que median diferentes vías intracelulares cuando se activan. Además de los efectos de los cannabinoides sobre los receptores CB1 y CB2, los cannabinoides tienen efectos sobre los receptores nucleares y los canales iónicos por su actividad sobre otros receptores acoplados a proteína G transmembrana (GPCR) y tienen una actividad moduladora sobre los receptores opioides y serotoninérgicos. El THC es un componente psicoactivo del cannabis con la potencia más alta. El THC se puede utilizar para tratar el dolor neuropático y crónico debido a sus propiedades intoxicantes, antieméticas y antiinflamatorias. El CBD no provoca psicosis, aunque tiene efectos farmacológicos sobre el dolor y la espasticidad. ⁽²⁾

El CBD es un cannabinoide no psicotrópico clave, presente en *C. Sativa* que representa hasta el 40 % del extracto de la planta de cannabis y se une a una amplia gama de objetivos fisiológicos del sistema endocannabinoide en el cuerpo humano. El CBD ha mostrado potencial en el tratamiento de los síntomas de la EM. El CBD, en particular, ha demostrado en numerosos ensayos que reduce la rigidez, la incomodidad, la inflamación, el agotamiento y la depresión en pacientes con EM, lo que resulta en una mayor movilidad. El CBD también afecta a los receptores no cannabinoides GPCR y a los canales iónicos que conducirán a la regulación del dolor y efectos antiinflamatorios a través de la modulación del receptor. ⁽²⁾

Las intervenciones de fisioterapia (PT) pueden ser una opción segura y beneficiosa para la espasticidad en personas con EM. Las intervenciones de PT incluyen una amplia gama de enfoques terapéuticos, como entrenamiento físico, bipedestación terapéutica, ondas de choque, estimulación eléctrica y vibración. Las intervenciones de PT están destinadas a mantener la longitud del músculo, prevenir la contractura y cambiar las propiedades mecánicas del sistema musculoesquelético y la plasticidad dentro del sistema nervioso central. ⁽⁴⁾

En cuanto a la sintomatología, entre ellas la espasticidad, que se manifiesta como rigidez muscular crónica generalmente empeorada por espasmos y calambres, es un síntoma frecuente y a menudo muy angustiante de la esclerosis múltiple (EM). Tanto la prevalencia como la gravedad de la espasticidad de la EM aumentan a medida que avanza la enfermedad, y alrededor de un tercio de las personas con EM sufren espasticidad de moderada a grave después de 10 años de enfermedad a pesar del tratamiento convencional. Además de la rigidez y las restricciones de movilidad, los síntomas asociados con la espasticidad, como el dolor, los trastornos del sueño y la disfunción de la vejiga, contribuyen a la pérdida de independencia y deterioran la calidad de vida de los pacientes. ⁽⁴⁾

La conclusión en referencia a lo anteriormente mencionado, en cuanto a la rigidez, la pérdida de la movilidad asociado a la espasticidad, trastornos del sueño, el dolor y la fatiga, contribuyen e influyen de manera negativa en la calidad de vida del paciente produciendo su pérdida de independencia. Debido a esto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿De qué manera influye la complementación de la rehabilitación kinésica y el cannabis para el tratamiento de pacientes espásticos con EM?

II. Objetivos

II.a. Objetivo General:

Este estudio tiene como objetivo general realizar una revisión bibliográfica sobre la utilización del Cannabis en sus diferentes formas acoplado a la rehabilitación kinésica para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

II.b. Objetivos específicos:

- Relacionar el tratamiento kinésico junto al cannabis, buscando algún beneficio o no, para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con EM.
- Reconocer la forma más adecuada de uso del cannabis (THC, CBD o NABIXIMOL) para el tratamiento de la sintomatología en pacientes con EM.
- Evaluar la eficacia o no del cannabis para el tratamiento de otros síntomas en la EM, como el dolor y la fatiga.

III. Marco Teórico.

Este estudio se encuentra estructurado en base a aportes académicos.

Considerando la problemática y el enfoque de esta investigación, se resalta la importancia de desarrollar ciertos contenidos de aspectos generales en el área de la anatomía, fisiología, fisioterapia y el cannabis propiamente dicho.

III.2. Sistema Nervioso Central. Generalidades.

El sistema nervioso se subdivide en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. El sistema nervioso central está formado por el cerebro y la médula espinal, mientras que el sistema nervioso periférico está formado por todo lo restante que conforma al sistema nervioso. Las responsabilidades del sistema nervioso central incluyen recibir, procesar y responder a la información sensorial. ⁽⁵⁾

El cerebro es un órgano del tejido nervioso responsable de las respuestas, las sensaciones, el movimiento, las emociones, la comunicación, el procesamiento del pensamiento y la memoria. La protección del cerebro humano proviene del cráneo, las meninges y el líquido cefalorraquídeo. El tejido nervioso es extremadamente delicado y puede sufrir daños con la más mínima fuerza. Además, tiene una barrera hematoencefálica impidiendo al cerebro cualquier sustancia nociva que pueda estar flotando en la sangre. ⁽⁵⁾

La médula espinal es un aspecto vital del SNC que se encuentra dentro de la columna vertebral. El propósito de la médula espinal es enviar órdenes motoras desde el cerebro al cuerpo periférico, así como transmitir información sensorial desde los órganos sensoriales al cerebro. La protección de la médula espinal se realiza mediante huesos, meninges y líquido cefalorraquídeo. ⁽⁵⁾

El cerebro está dividido en dos hemisferios, el izquierdo y el derecho. Mientras están en constante comunicación, el hemisferio izquierdo y derecho son responsables de diferentes comportamientos, lo que se conoce como lateralización cerebral. El hemisferio izquierdo es más dominante en habilidades de lenguaje, lógica y matemáticas. El hemisferio derecho es más creativo, siendo dominante en situaciones artísticas, musicales y en la intuición.

⁽⁵⁾

III.3. Esclerosis Múltiple.

La enfermedad autoinmune esclerosis múltiple (EM) es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática que surge en adultos jóvenes. La EM se identifica por dos características patológicas distintivas: 1) inflamación con desmielinización y 2) proliferación astrogliar (gliosis) y neurodegeneración. El daño tisular en la EM se limita al sistema nervioso central (SNC), sin afectar al sistema nervioso periférico. Clínicamente, la EM puede seguir dos caminos: recurrente o progresiva. Lo más común es que el inicio sea una forma recurrente de EM (EMR), que se manifiesta como episodios discretos de disfunción neurológica seguidos de una remisión parcial, completa o nula. Con el tiempo, las recaídas suelen disminuir en frecuencia, pero a menudo sobreviene un empeoramiento gradual, lo que da como resultado una progresión ininterrumpida (denominada EM secundaria progresiva [EMSP]). Menos del 10% de los pacientes con EM experimentan progresión desde el inicio, una categoría denominada EM primaria progresiva (EMPP). A pesar de estas distinciones, todas las formas clínicas de EM parecen reflejar el mismo proceso de enfermedad subyacente. Y aunque la inflamación suele asociarse con recaídas y la neurodegeneración con progresión, ahora se reconoce que ambas patologías están presentes prácticamente en todos los pacientes a lo largo de todo el espectro de la enfermedad. ⁽⁶⁾

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que daña la cubierta protectora que rodea los nervios del cerebro y la médula espinal debido a la inflamación. ⁽⁷⁾

En áreas del cerebro y la médula espinal afectadas por la EM, las señales transmitidas a través de los nervios se ralentizan o bloquean, lo que provoca síntomas neurológicos que pueden provocar una disminución de la calidad de vida y discapacidad. ⁽⁷⁾

La EM es un problema global y su prevalencia va en aumento. La prevalencia es más alta en América del Norte, Europa occidental y Australia y Asia (>100 casos por 100.000 habitantes) y más baja en los países centrados alrededor del ecuador (<30 casos por 100.000 habitantes). En Estados Unidos, un estudio reciente estimó que casi 1 millón de personas están afectadas. En la EMR, las mujeres se ven afectadas casi tres veces más que los hombres y la edad media de aparición es de -30 años, mientras que en la EMPP las tasas de hombres y mujeres afectados son similares y la edad media de aparición es de -40 años. ⁽⁶⁾

III.3.1. Fisiopatología EM.

Mielina y Conducción axonal.

La vaina de mielina del SNC es una estructura multicapa rica en lípidos compuesta de membranas plasmáticas oligodendrocíticas que envuelven los axones del SNC, lo que proporciona aislamiento para los impulsos eléctricos. La mielina es una membrana muy estable interrumpida periódicamente por los nódulos de Ranvier que son ricos en canales de sodio dependientes de voltaje.

⁽⁸⁾

En las fibras mielinizadas, el potencial de acción salta rápidamente de forma saltatoria, de un nodo a otro, favoreciendo el rápido procesamiento de la información. Brevemente, las propiedades biofísicas subyacentes a estos fenómenos son las siguientes: la corriente se genera por la apertura de canales de sodio en los nódulos de Ranvier con la consiguiente entrada de sodio y despolarización de la membrana axonal; luego, la corriente se mueve hacia el siguiente nodo y la vaina de mielina en los segmentos internodales impide que fluya hacia afuera; el flujo eléctrico finaliza debido a la apertura de los canales de potasio y posterior repolarización. ⁽⁸⁾

Esta enfermedad desmielinizada conduce a un deterioro severo de la transmisión de señales nerviosas entre el cerebro y la médula espinal que causa una pérdida de la vaina de mielina. ⁽²⁾

Cuando la mielina está dañada, el factor de seguridad y la conducción de los axones desmielinizados es exitosa o no dependiendo de las condiciones del medio. Como resultado, el axón sufre los consiguientes cambios fisiológicos, como la pérdida de las propiedades saltatorias de la conducción eléctrica, la reducción de la velocidad de conducción y una predisposición al bloqueo de la conducción. ⁽⁸⁾

La principal causa de recaída es el fallo de la conducción axonal en el sitio de una lesión, que se debe a cambios axonales, relacionados tanto con la inflamación aguda como con la desmielinización, que posiblemente actúan en fases secuenciales y finalmente proceden juntos de manera compleja. Además, existe evidencia de que los axones pueden resultar dañados directamente y que la disfunción glial también puede desempeñar un papel. Dentro de la fisiopatología de la EM podemos observar inflamación, desmielinización, daño axonal y disfunción de las células gliales. ⁽⁸⁾

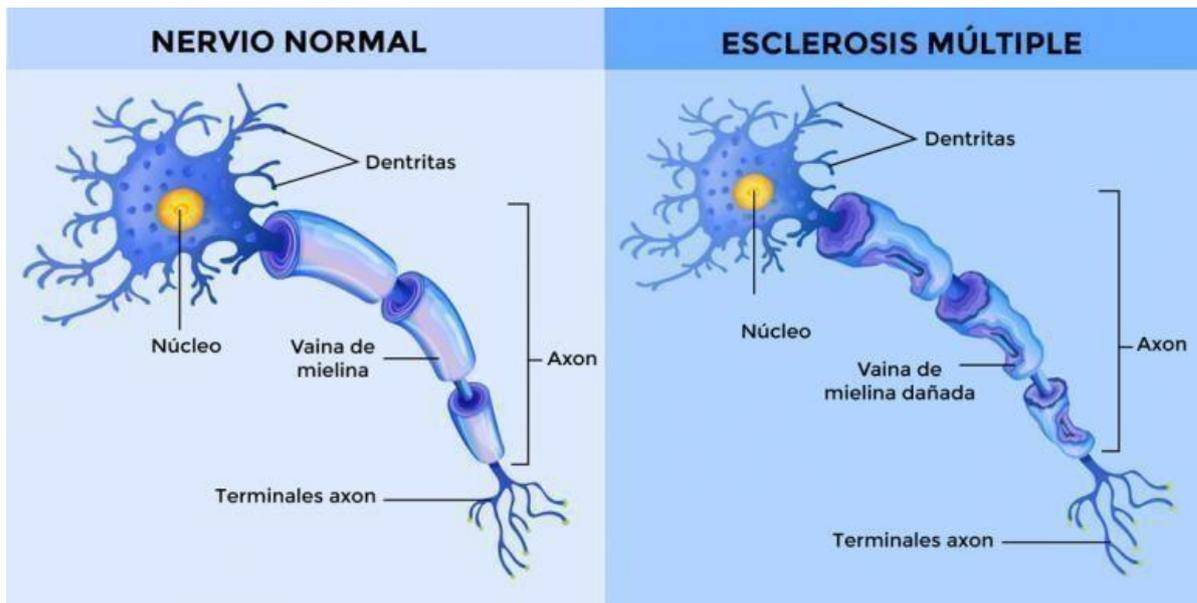


Figura N°1: a) Nervio normal; b) Nervio dañado. ⁽⁷⁾

Inflamación.

La inflamación puede ser suficiente para provocar déficits clínicos significativos sin desmielinización. ⁽⁸⁾

El reconocimiento de que los componentes inflamatorios son capaces de revelar síntomas clínicos se deriva del conocimiento de que el primer evento en las nuevas lesiones localizadas en áreas clínicamente elocuentes, relacionadas con las recaídas, es la aparición de marcadores inflamatorios después de la ruptura focal del sistema hematoencefálico barrera (BBB). Se ha señalado que algunas sustancias liberadas tras la formación de una nueva lesión median las consecuencias biofísicas de la inflamación, lo que lleva a un deterioro transitorio o bloqueo de la conducción nerviosa, como las citoquinas, el óxido nítrico (NO) y los anticuerpos contra los canales iónicos. Además, las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interferón gama) pueden estimular la formación de una forma inducible de la enzima óxido nítrico sintetasa con mayor liberación de NO, que es un mediador del bloqueo axonal, particularmente en los axones afectados por la desmielinización. ⁽⁸⁾

Se cree que los mediadores inflamatorios bloquean la conducción axonal mediante una variedad de mecanismos que afectan los canales iónicos, particularmente los canales de sodio, y la producción de energía mitocondrial. Además, la degradación de la BHE también puede inducir cambios en la electrofisiología de los axones debido a fugas de líquido y sustancias que alteran la composición de los espacios extracelulares que bañan las fibras nerviosas. ⁽⁸⁾

Aún es tema de debate si la respuesta inflamatoria puede conducir a síntomas neurológicos por sí sola o necesita la coexistencia de desmielinización. ⁽⁸⁾

Desmielinización.

El daño a la mielina en la EM es característicamente segmentario, lo que resulta en la pérdida de todo el entrenudo de mielina, y ocurre en las lesiones típicas de la sustancia blanca, así como en las lesiones corticales. En la desmielinización segmentaria, la conducción falla específicamente en el sitio de la lesión, mientras que las partes no afectadas del axón a ambos lados de la lesión continúan conduciendo normalmente. ⁽⁸⁾

Dado que el daño de la vaina de mielina elimina el aislante de los segmentos internodales, el flujo de corriente axonal se interrumpe localmente y se cortocircuita a través de las porciones descubiertas del axón; sin embargo, como la densidad de los canales de sodio en el axolema debajo de la vaina internodal de mielina es baja, la propagación del impulso se inhibe, lo que lleva a un flujo de corriente mucho más lento o a su interrupción. La propagación adicional del potencial de acción se bloquea debido a la exposición de canales de potasio dependientes de voltaje normalmente restringidos a los entrenudos. Se ha descrito una redistribución anormal de los canales de sodio en los axones desmielinizados, tanto en modelos experimentales como en lesiones de EM, con pérdida de agregados nodales y aparición de una expresión difusa a lo largo de las porciones denudadas del axón. ⁽⁸⁾

Dado el alto factor de seguridad para la transmisión, la desmielinización no suele ser crítica en porciones pequeñas de los axones (1 o 2 entrenudos), mientras que en segmentos más largos la corriente tiende a fluir por propagación continua. El fallo de conducción también puede ser causado por un adelgazamiento parcial de la mielina a lo largo del entrenudo y puede ser aún más llamativo por la pérdida de mielina en la región paranodal. ⁽⁸⁾

Daño axonal.

La aparición de daño axonal en la EM es una antigua observación descrita por Charcot. que ha sido revisada y firmemente respaldada en los

últimos años. El espectro de daño axonal puede variar desde un efecto funcional y temporal como resultado del edema durante las recaídas hasta la transacción de fibras que provoca secuelas neurológicas persistentes. ⁽⁸⁾

Se puede encontrar un daño axonal marcado en las primeras etapas de la enfermedad y la lesión axonal aguda se correlaciona con células inflamatorias. Durante una nueva recaída, los estímulos dañinos directos a los axones incluyen anticuerpos específicos de axón más complemento, perforina de células T+ CD8, células T+ CD4 específicas de mielina, NO, metaloproteinasas de matriz y glutamato. Además de sufrir los efectos del daño de la mielina en las porciones desmielinizadas, los axones también pueden sufrir lesiones directas en las regiones nodales y perinodales, incluidas estas últimas los paranodos y los yuxtaparanodos. Estos dominios ganglionares y perinodales pueden verse afectados por los efectos de la inflamación y la hinchazón axonal, lo que lleva a una pérdida axonal directa y temprana, incluso en ausencia de desmielinización. El ensanchamiento nodal es suficiente para bloquear la conducción. Algunos autores sugieren que la unión axoglial en los paranodos, que comprende las proteínas de adhesión axonal Caspr y Contactina, es un área de particular vulnerabilidad durante las etapas iniciales del daño tisular y enfatizan la posibilidad de que los antígenos axogliales sean objetivos de la autoinmunidad en la EM y actúen como inductores de la desmielinización. Además, existe una mayor vulnerabilidad axonal debido al daño de la mielina y la desmielinización, porque cuando el axón está desprovisto de mielina se produce una redistribución de los canales nodales de sodio que podrían manipular las funciones y la supervivencia de los axones.

⁽⁸⁾

Disfunción de las células gliales.

Además, existe evidencia de que la disfunción de las células gliales podría influir en las propiedades de conducción de los axones. Por lo tanto, los cambios astrocíticos no sólo alteran la integridad de la BHE, sino que también pueden alterar la organización de los canales iónicos a lo largo de la membrana axonal, y la lesión oligodendrocítica altera el papel trófico de las vainas de mielina, dañando aún más las uniones axogliales en los paranodos. ⁽⁸⁾

III.3.2. Sintomatología EM.

Los síntomas y signos clínicos de la EM son variables y pueden deberse a la afectación de las vías sensoriales, motoras, visuales y del tronco encefálico. La mayoría de los pacientes con EM presentan inicialmente episodios remitentes de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes. El primer evento clínico en estos pacientes, denominado síndrome clínicamente aislado

(CIS), puede ser neuritis óptica, mielitis incompleta o síndrome del tronco encefálico. ⁽⁹⁾

Dentro de la Sintomatología en la EM podemos encontrar:

A) Fatiga.

La fatiga es uno de los síntomas más comunes de la EM, reportado por hasta el 95% de las personas con EM. Se define como una falta “subjetiva” de energía física o mental que el individuo o el cuidador percibe como que interfiere con las actividades habituales y está presente el 60% del tiempo. La fatiga afecta la capacidad para trabajar, la vida social y las actividades de la vida diaria.

⁽¹⁰⁾

B) Dolor.

La EM suele estar relacionada con el dolor. Desde hace tiempo se reconoce que el dolor es un elemento importante en la calidad de vida general relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con EM. Los pacientes con EM que tienen dolor han informado una disminución de la CVRS, así como disfunciones físicas y emocionales. Las lesiones neurológicas, así como la disfunción e incapacidad neurológicas, pueden ser la fuente de graves molestias. El dolor neuropático central continuo, el dolor neuropático central intermitente, el dolor musculoesquelético y el dolor neuropático y no neuropático mixto son ejemplos de dolor asociado con la EM. A pesar de los importantes avances en el suministro de nuevas técnicas terapéuticas para el tratamiento sintomático de la EM, como el dolor, las modalidades terapéuticas actuales son insuficientes para satisfacer las necesidades de los pacientes. ⁽²⁾

C) Temblor y ataxia.

La EM afecta el cerebelo y sus vías eferentes y aferentes, provocando temblores, ataxia y disartria en síntomas tanto agudos como crónicos. Más del 80% de los pacientes con EM tienen temblores o ataxia en algún momento durante su enfermedad. Se encuentran disponibles varias farmacoterapias para el tratamiento de los temblores o la ataxia asociados con la EM, pero a menudo son ineficaces. Debido a que la eficacia y aceptabilidad absoluta y comparativa de los tratamientos farmacéuticos no se registran adecuadamente, una revisión Cochrane de seis estudios controlados aleatorios para el tratamiento de la ataxia en la EM no pudo proporcionar ninguna recomendación. Además, varios estudios controlados aleatorios han analizado el efecto de los extractos de cannabis sobre estos síntomas, pero han concluido que los cannabinoides son inútiles para tratar el temblor y la ataxia de la EM.

Como resultado, es prudente buscar tratamientos novedosos.

⁽²⁾

D) Disfunción de la vejiga.

En pacientes con EM, la disfunción del tracto urinario inferior es un síntoma frecuente. Suele aparecer en las últimas etapas de la enfermedad. En total, entre el 50% y el 90% de los pacientes con EM desarrollan este síntoma después de 6 años de enfermedad, lo que se puede atribuir principalmente a una vejiga hiperactiva neurogénica. La urgencia urinaria y la incontinencia urgente pueden perjudicar la calidad de vida del paciente y provocar inmovilidad. El autocateterismo anticolinérgico e intermitente puede ser beneficioso en las primeras etapas. Un total de cuatro revisiones analizaron el efecto del cannabis sobre los síntomas de la función de la vejiga de la EM. ⁽²⁾

E) Trastornos del sueño.

Uno de los síntomas más frecuentes entre los pacientes con EM son los trastornos del sueño. Las causas más comunes de los problemas de sueño de la EM son multifuncionales y están relacionadas con la inmunoterapia y las terapias sintomáticas, así como con los síntomas relacionados con la EM, como el dolor y el agotamiento. Los pacientes con trastornos del sueño no tratados tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades, que pueden tener un impacto a largo plazo en su salud. Tres estudios analizaron el impacto del cannabis en los problemas de sueño de la EM. Sin embargo, no se llegó a ninguna conclusión sobre los efectos clínicos del cannabis en pacientes con EM con dificultades para dormir. ⁽²⁾

III.3.2.a. Espasticidad en EM.

La espasticidad es un síntoma común de la EM y afecta entre el 60 y el 84% de los pacientes, especialmente durante la progresión de la enfermedad. ⁽²⁾ La característica clave de la espasticidad es la hiperexcitabilidad de los reflejos de estiramiento muscular debido a un desequilibrio entre los circuitos neuronales espinales y supraespinales excitadores e inhibidores. Se cree que la espasticidad en la EM se debe a la degeneración axonal o la desmielinización dentro de tractos descendentes específicos, o ambas, lo que conduce a una alteración de las vías inhibitoras de la red interneuronal espinal.

⁽¹¹⁾

El acortamiento de los músculos y los movimientos restringidos generados por la espasticidad provocan una disminución de la adaptabilidad del tejido y dificultades biomecánicas (contracturas) que pueden limitar la actividad de una persona (movilidad, capacidad para transferirse, realizar tareas de cuidado personal y dolor) y la participación (incapacidad para conducir o trabajar). ⁽¹⁰⁾

También puede afectar la musculatura del tronco, provocando un control postural deficiente. Además, pueden desarrollarse características adaptativas, incluidas contracturas y cambios reológicos en músculos, tendones y articulaciones, que pueden exacerbar aún más la posición. La característica clave de la espasticidad es la hiperexcitabilidad de los reflejos de estiramiento muscular. ⁽¹¹⁾

La espasticidad relacionada con la EM puede ser generalizada, focal (que afecta a una parte localizada de un miembro) o multifocal (que afecta a más de una parte de un miembro o miembros). La espasticidad produce rigidez y postura anormal de la extremidad debido al desequilibrio neto de fuerzas entre los músculos agonistas y antagonistas, lo que afecta la posición, el movimiento y la función de las extremidades. Se debe evaluar el efecto de la hiperactividad muscular, la debilidad y las contracturas de los tejidos blandos sobre la función del paciente para garantizar un tratamiento adecuado. ⁽¹¹⁾

III.3.3. Diagnostico EM

El diagnóstico de EM generalmente lo realiza un neurólogo y se basa en el historial de síntomas, el examen físico y las anomalías características encontradas en la resonancia magnética (IRM) del cerebro. En algunos casos, se realiza una punción lumbar para confirmar el diagnóstico de EM. ⁽⁷⁾

El diagnóstico requiere evidencia objetiva de lesión inflamatoria del SNC y, a menudo, detalles adicionales de la diseminación del proceso de la enfermedad "en el espacio y el tiempo", es decir, que afecta a más de una localización del SNC y evoluciona en el tiempo. Los síntomas deben durar más de 24 horas y presentarse como episodios distintos separados por al menos 1 mes. Las principales pruebas utilizadas para apoyar el diagnóstico son la resonancia magnética (MRI) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). ⁽⁶⁾

Se han propuesto varios criterios de diagnóstico que incorporan datos clínicos y auxiliares; el más utilizado es el criterio de McDonald propuesto inicialmente en 2001 y revisado en 2005 y más recientemente en 2011. El concepto básico detrás de estos criterios es la demostración de la diseminación en el tiempo (DIT) y el espacio utilizando datos clínicos y/o de resonancia magnética. En resumen, el diagnóstico definitivo de EM requiere ≥ 2 ataques o evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica de un ataque previo. Diseminación en el espacio (DIS) en un paciente con dos ataques clínicos, pero con evidencia objetiva de una lesión se puede demostrar utilizando los criterios de resonancia magnética. Los criterios para la EM primaria progresiva incluyen 1 año de progresión de la

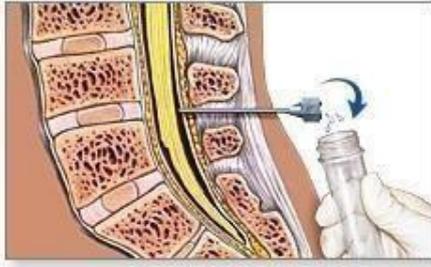
enfermedad más dos de los siguientes criterios: a. evidencia de DIS en el cerebro, b. DIS en médula espinal (≥ 2 lesiones T2 en la médula), c. Bandas oligoclonales positivas en LCR y/o índice de IgG elevado. ⁽⁹⁾

Dado que la resonancia magnética es extremadamente sensible para detectar anomalías de la sustancia blanca y que sólo dos lesiones de resonancia magnética en ubicaciones específicas son suficientes para cumplir los criterios de diagnóstico de la esclerosis múltiple, es necesario determinar cuidadosamente qué características y patrones de imagen constituyen lesiones "típicas" de la esclerosis múltiple ("banderas verdes") y que son atípicos ("banderas rojas") es crucial. ⁽¹²⁾

Una lesión en la esclerosis múltiple se define como un área de hiperintensidad focal en una secuencia ponderada en T₂ o ponderada en densidad de protones (PD). Las lesiones típicas de la esclerosis múltiple tienen forma redonda u ovoide y varían desde unos pocos milímetros hasta más de uno o dos centímetros de diámetro. Generalmente deben tener al menos 3 mm en su eje mayor para satisfacer criterios diagnósticos, aunque también se debe tener en cuenta la topografía, por ejemplo, una lesión <3 mm ubicada en el piso del cuarto ventrículo debe considerarse anormal, ya que rara vez se producen lesiones y artefactos relacionados con el flujo en esta ubicación. Las lesiones deben ser visibles en al menos dos cortes consecutivos para excluir artefactos o pequeñas hiperintensidades, aunque en adquisiciones con mayor espesor de corte (p. ej., ≥ 3 mm), pueden ser visibles lesiones más pequeñas en un solo corte. ⁽¹²⁾

Las lesiones de esclerosis múltiple suelen desarrollarse en ambos hemisferios, pero su distribución suele ser levemente asimétrica en las primeras etapas. Si bien las lesiones pueden ocurrir en cualquier región del SNC, en comparación con otros trastornos que causan lesiones de la sustancia blanca, las lesiones de la esclerosis múltiple tienden a afectar regiones específicas de la sustancia blanca, como la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical, el cuerpo calloso, las áreas infratentoriales (especialmente el puente y el cerebelo) y la médula espinal (preferiblemente el segmento cervical). En las siguientes secciones se analizará cómo se debe evaluar la afectación de estas áreas para evaluar la diseminación en el espacio en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple.

⁽¹²⁾



Se extrae líquido cefalorraquídeo para su análisis



Figura N°2: Punción lumbar. ⁽¹²⁾

La punción lumbar es útil, especialmente en casos inciertos y en todos los casos en los que se sospecha EMPP. Las anomalías del LCR incluyen pleocitosis de células mononucleares y un nivel elevado de IgG sintetizada intratecalmente. Las bandas oligoclonales reflejan los productos de una respuesta inmune altamente focalizada por parte de las células B activadas en el SNC. ⁽⁵⁾

III.4. Tratamiento actual en EM

A medida que ha evolucionado la comprensión de la enfermedad de EM, también lo ha hecho la variedad de tratamientos disponibles. ⁽¹³⁾

El tratamiento eficaz requiere un enfoque multifacético para controlar los ataques agudos, gestionar el empeoramiento progresivo y remediar los síntomas molestos o incapacitantes asociados con esta enfermedad. ⁽⁶⁾

Podríamos decir que los tratamientos para la EM se pueden dividir en tres categorías:

1. Manejo de recaída aguda.
2. Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME).
3. Tratamientos sintomáticos.

Las modalidades de tratamiento actualmente disponibles básicamente son farmacéuticas y no farmacéuticas. ⁽¹⁴⁾

Las estrategias de manejo actuales se centran en tratar los ataques agudos, mejorar los síntomas y reducir la actividad biológica mediante terapias modificadoras de la enfermedad. ⁽⁶⁾

III.4.1.a. Tratamiento Farmacológico

La gama de opciones de tratamiento disponibles para la esclerosis múltiple (EM) está creciendo, con el objetivo de desarrollar terapias más seguras y eficaces. Se están realizando esfuerzos para descubrir mecanismos adicionales de la EM y crear medicamentos que puedan atacar estas vías. Un enfoque más personalizado permitirá una mejor personalización de la selección de medicamentos para los pacientes. ⁽¹³⁾

-Terapias modificadoras de la enfermedad:

Ha habido importantes avances y crecimiento en el número de terapias modificadoras de la enfermedad con diversos perfiles de eficacia y seguridad para la esclerosis múltiple (EM) recurrente y progresiva. ⁽¹³⁾

Las terapias modificadoras de la enfermedad modifican el curso de la EM mediante la supresión o modulación de la función inmune. Ejercen actividad antiinflamatoria principalmente en la fase recurrente de la EM; reducen la tasa de recaídas, reducen la acumulación de lesiones de resonancia magnética y estabilizan, retrasan y, en algunos casos, mejoran modestamente la discapacidad. ⁽⁶⁾

El objetivo general de los DMT es reducir la actividad clínica y subclínica temprana de la enfermedad que puede contribuir a la discapacidad a largo plazo. ⁽¹³⁾

Los DMT se utilizan generalmente según los criterios NICE, que dependen de variables que incluyen el número de recaídas clínicas, la actividad radiológica de la resonancia magnética y el nivel de discapacidad. ⁽¹³⁾

El ocrelizumab es muy eficaz contra las recaídas y la progresión silenciosa en pacientes con RMS, y tiene beneficios espectaculares para detener el desarrollo de Nuevas lesiones de sustancia blanca detectadas por resonancia magnética, se administra intravenosamente cada 24 semanas. ⁽⁶⁾

Desarrollado después de la observación de que rituximab era eficaz en la EM, el ocrelizumab demostró eficacia tanto en la EMRR como en la EMPP.

Existe una interacción compleja entre los efectos inmunológicos diferenciales del ocrelizumab en las líneas de células B y T que pueden aumentar el riesgo general de infecciones, pero que actualmente no se comprende bien. ⁽¹⁴⁾

Ocrelizumab reduce la progresión de la discapacidad clínica en aproximadamente una cuarta parte y mejora otros marcadores clínicos y de resonancia magnética de la actividad de enfermedades inflamatorias y degenerativas en esta población. ⁽⁶⁾

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 totalmente humano que se administra mediante inyección subcutánea mensual en casa y tiene un perfil de eficacia similar al ocrelizumab con un alto grado de seguridad en los ensayos de fase 3 para RMS. ⁽⁶⁾

Natalizumab se administra mediante infusión intravenosa una vez cada 4 semanas. Natalizumab es muy eficaz para reducir las recaídas y ralentizar la progresión de la enfermedad en pacientes con RMS en comparación con placebo o IFN β -1a. ⁽⁶⁾

Fingolimod fue el primer tratamiento oral aprobado para el EMR. Es un inhibidor de S1P que previene la salida de linfocitos de los órganos linfoides secundarios, bloqueando la infiltración de linfocitos autorreactivos en el SNC. Fingolimod es bien tolerado, aunque los eventos adversos incluyen anomalías leves en las evaluaciones de laboratorio de rutina. ⁽⁶⁾

Hasta la fecha, existe evidencia limitada sobre la interrupción del DMT, aunque existe una creciente literatura para explorar esta estrategia, actualmente hay un ensayo controlado aleatorio en curso (DISCOMS [NCT03073603](#)) que evalúa la interrupción del DMT en comparación con el tratamiento estándar en pacientes >55 años sin evidencia de actividad de la enfermedad, definida como sin nuevas recaídas clínicas durante al menos 5 años y sin nuevas lesiones de resonancia magnética durante al menos 3 años. ⁽⁶⁾

- *Agentes Inmunomoduladores:*

El interferón beta (IFN- β) es un interferón de clase I cuyo mecanismo de acción probablemente implica la inmunomodulación mediante la regulación negativa de la expresión de moléculas MHC en las células presentadoras de antígenos, la disminución de las citoquinas proinflamatorias y el aumento de las antiinflamatorias, la inhibición de la proliferación de células T y el bloqueo del tráfico de células T. células inflamatorias al SNC. ⁽⁶⁾

Demostraron reducciones similares en las tasas de recaída anualizadas (ARR) en aproximadamente un 30 %, disminuyeron la gravedad de las recaídas y mostraron efectos beneficiosos en las medidas de actividad de la enfermedad por resonancia magnética. El uso de estas terapias ha disminuido con el tiempo debido al desarrollo de terapias más nuevas con mayor eficacia y mejor tolerabilidad. ⁽¹³⁾

- *Estrategias remielinizantes:*

Además de la expansión de las inmunoterapias para prevenir la lesión tisular aguda, otro objetivo importante del desarrollo terapéutico en la EM es reparar el daño y restaurar la función. Muchos esfuerzos de investigación se

han centrado en la remielinización de lesiones existentes, tanto para restaurar la función como para prevenir la degeneración axonal.⁽¹⁴⁾

Actualmente se están investigando varios agentes terapéuticos por su papel potencial en la remielinización y la restauración de la función.

Dos agentes que inicialmente se mostraron prometedores –opicinumab (antiLINGO-1) y biotina en dosis altas (MD1003)- no cumplieron con los criterios de valoración fundamentales de los ensayos clínicos.⁽¹³⁾

La remielinización en la EM progresiva es un concepto atractivo debido a su capacidad teórica no sólo para detener la acumulación de discapacidad sino también para revertir y restaurar potencialmente la acumulación de discapacidad existente. Sin embargo, en un ensayo definitivo de fase III (SPI2), MD1003 no demostró una mejora significativa en los resultados de discapacidad y, por lo tanto, ya no se recomienda para el tratamiento de la EM progresiva.⁽¹⁴⁾

-Autotransplante de células hematopoyéticas:

En los últimos años, el AHSCT ha ganado un interés cada vez mayor en el tratamiento de la EM. AHSCT tiene como objetivo renovar y regenerar el sistema inmunológico mediante la eliminación de linfocitos autorreactivos después de una inmunosupresión de alta potencia para producir inmunoblación química. Luego, el sistema inmunológico se repobla utilizando células madres hematopoyéticas del paciente. Debido a los posibles efectos adversos graves asociados con la inmunoblación, AHSCT se ha reservado principalmente para pacientes con EM muy agresiva en los que previamente han fracasado múltiples TME.⁽¹³⁾

III.4.1.b. Tratamiento Farmacológico de la espasticidad.

Baclofeno es la recomendación de primera línea para tratar la espasticidad en personas con Esclerosis Múltiple, cuyos objetivos de tratamiento incluyen mejorar la movilidad o aliviar el dolor.⁽³⁾

El baclofeno funciona pre y postsinápticamente como un agonista del ácido gamma aminobutírico B en la médula espinal para reducir la cantidad de neurotransmisores excitadores que son responsables de las contracciones musculares para reducir la espasticidad.⁽³⁾

Las formas de dosificación actualmente disponibles incluyen tabletas orales, gránulos solubles, solución, suspensión e inyección intratecal. Debido a

la corta vida media del Baclofeno de 2 a 6 horas, requiere administración varias veces al día para lograr un efecto óptimo. Cada dosis repetida provoca una entrada pulsada en la circulación sistémica que generalmente provoca efectos secundarios indeseables como somnolencia, mareos, debilidad muscular y fatiga. ⁽³⁾

La fabricación de una administración transdérmica sostenida de Baclofeno puede mejorar el cumplimiento del paciente al reducir la cantidad de administración en una semana y los efectos adversos asociados, lo que resulta en un mejor manejo y resultados de la espasticidad en la EM. ⁽³⁾

III.4.2. Tratamiento Kinésico.

El ejercicio es un subtipo de actividad física. Es un comportamiento definido como una "forma planificada, estructurada y repetitiva de actividad física con la intención o el objetivo de mantener o mejorar la condición física y/o la salud". ⁽¹⁵⁾

La evidencia científica y la opinión de expertos sugieren que el ejercicio puede ser el tratamiento sintomático no farmacológico más eficaz para la esclerosis múltiple. Los médicos neurológicos, incluidos fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y fisiólogos del ejercicio, se consideran los especialistas recomendados en la evaluación y prescripción de ejercicio y deben participar en la evaluación temprana del paciente para establecer planes individualizados para clientes con EM. ⁽¹⁵⁾

El volumen y la calidad de la investigación sobre las intervenciones de ejercicio entre personas con EM han mejorado considerablemente y ahora hay más evidencia de los beneficios del ejercicio en la EM que cualquier otra afección neurológica; esto puede deberse a la fuerte evidencia de la seguridad del ejercicio en la EM. Para las personas con EM, el ejercicio puede mejorar la condición física la movilidad para caminar, la fuerza, el equilibrio, la cognición, la fatiga, síntomas depresivos y calidad de vida. Existe evidencia que indica que el ejercicio tiene un efecto positivo sobre el hipocampo, la calidad del sueño y la comorbilidad cardiovascular y metabólica. El ejercicio se ha asociado con una tasa reducida de recaídas y puede retardar la progresión de la discapacidad. ⁽¹⁵⁾

En los procesos de rehabilitación en la fisioterapia se aborda la restauración y el mantenimiento de la independencia funcional y la reintegración social, así como cuestiones relacionadas con la calidad de vida. ⁽¹⁰⁾

El principio primordial al establecer objetivos para una persona con EM es maximizar la independencia funcional y la seguridad, minimizar las

complicaciones y los problemas que resultan de la disminución de la movilidad, compensar la pérdida de función y mejorar la calidad de vida. ⁽¹⁰⁾

Se cree que las intervenciones fisioterapéuticas para el tratamiento de la espasticidad tienen algunos efectos beneficiosos y se supone que tienen algunos o todos los efectos siguientes:

- minimizar los cambios en las propiedades viscoelásticas del tejido conectivo;
- alterar los patrones neuronales de espasticidad o espasmos;
- mantener niveles de función para el individuo. ⁽¹¹⁾

El ejercicio es seguro y eficaz para mejorar los síntomas de la esclerosis múltiple. Además, el entrenamiento físico puede ser necesario para reducir la progresión de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾

Las modalidades de tratamiento individual o las intervenciones físicas utilizadas en entornos de rehabilitación unidisciplinarios o multidisciplinarios pueden incluir (pero no se limitan a:

- Estiramiento.
- Tratamiento del neurodesarrollo.
- Posicionamiento estático.
- Aparatos ortopédicos (férulas, prendas).
- Ejercicios de fortalecimiento.
- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).
- Hidroterapia.
- Termoterapia (calor infrarrojo).
- Crioterapia (frío).
- Ondas de choque.
- Estimulación vibratoria (vibración de todo el cuerpo).
- Biorretroalimentación por electromiografía (EMG).
- Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).
- Ultrasonido terapéutico.
- Robótica de movimiento pasivo continuo.
- Acupuntura.
- Intervenciones psicológicas y educativas. ⁽¹¹⁾

Los objetivos del tratamiento cambian con la progresión de la enfermedad. Al principio del curso de la enfermedad, la espasticidad puede interferir con las actividades funcionales y también causar ineficiencia en la

marcha, lo que a su vez aumenta la fatiga. Por otro lado, a medida que los músculos se debilitan, algunos pacientes dependen de su espasticidad para mantenerse en pie. Una intervención cuidadosamente dirigida a aquellos elementos de la espasticidad que no son deseados puede ayudar a conservar la energía y así mantener a las personas con EM móviles e independientes durante más tiempo. ⁽¹³⁾

Un programa de ejercicio integrado incorpora: un rango de movimiento pasivo diario, un rango de movimiento activo con eliminación de la gravedad o contra la gravedad según lo permita la fuerza, y se recomienda entrenamiento muscular específico (tres series de 10 repeticiones) para la debilidad focal, cuando la fatiga, el calor y la sensibilidad son problemas. ⁽¹³⁾

El ejercicio activo durante 20 a 30 minutos 3 veces por semana, con un calentamiento y enfriamiento de 5 minutos, el estiramiento de las extremidades inferiores y la espalda es efectivo, mientras que los ejercicios aeróbicos para la aptitud cardiovascular son importantes para las personas con sobrepeso. ⁽¹³⁾

La marcha se ve afectada por debilidad, espasticidad, falta de coordinación, equilibrio, fatiga y alteraciones visuales. Para la deambulación, un programa gradual debería mejorar el control y el equilibrio del tronco, seguido de normalizar el tono, la flexibilidad y la amplitud de movimiento y luego la fuerza. Es posible que se requiera un programa de tolerancia gradual para sentarse y pararse y una rutina de mesa inclinada antes del entrenamiento de la marcha. Las señales propioceptivas, táctiles y visuales también son útiles. Las ayudas específicas para la deambulación (muletas de codo, andadores y ortesis de tobillo y pie) y los dispositivos de movilidad (sillas de ruedas y scooters) pueden disminuir el gasto de energía y mejorar la seguridad y la resistencia. La mejora de la independencia funcional y el mantenimiento es un objetivo clave de la rehabilitación. ⁽¹³⁾

Los beneficios del ejercicio para mejorar el rendimiento físico, la función mental y el bienestar general son inequívocos; ahora sabemos que estos beneficios se extienden a una posible neuroprotección del sistema nervioso. La creciente investigación en estudios en humanos indica el papel neuroprotector del ejercicio contra los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad de Parkinson y la EM. En personas con EM, el ejercicio puede disminuir la apoptosis neuronal y la neurodegeneración, y puede ser eficaz para estimular la neuroplasticidad, ya que el ejercicio general aumenta el funcionamiento neurológico. ⁽¹⁵⁾

Además de la neuroprotección contra las enfermedades, el ejercicio es beneficioso en personas con enfermedades neurodegenerativas. Los modelos

animales experimentales de EM indican una fuerte evidencia de cambios inducidos por el ejercicio en la estructura y función neuronal. ⁽¹⁵⁾

El ejercicio es seguro y eficaz para mejorar los síntomas de la esclerosis múltiple. Además, el entrenamiento físico puede ser necesario para reducir la progresión de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾

III.5. Cannabis

Cannabis es el nombre botánico de un género dentro de las Cannabáceas. El género incluye tres especies, *C. Sativa*, *C. Ruderalis* y *C. Índica*. Sin embargo, las tres especies se cruzan y los límites entre especies son fluidos; por lo tanto, se ha sugerido que solo se reconozca una única especie de Cannabis, *C. Sativa*. Un rasgo común de todas las plantas de Cannabis es la presencia de compuestos secundarios llamados "cannabinoides", o más precisamente "fitocannabinoides". Hay más de 100 fitocannabinoides diferentes, que se producen predominantemente en los tricomas que crecen en las inflorescencias femeninas de Cannabis. ⁽¹⁶⁾

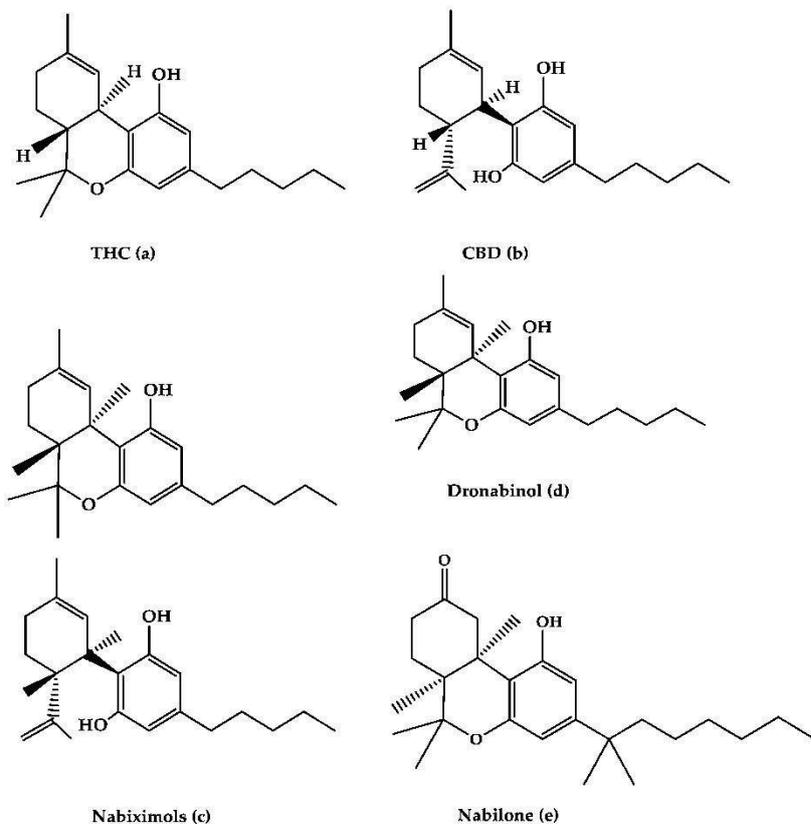


Figura N°3: THC (a) CBD (b) Nabiximols (c) Dronabinol (d) ⁽²⁾

El cannabinoide más famoso es el tetrahidrocannabinol (THC), conocido por sus efectos psicotrópicos. ⁽¹⁶⁾

Los primeros avances en la investigación de cannabinoides provinieron de Israel en la década de 1960, y el país continúa atrayendo a científicos y empresas de tecnología de todo el mundo para estudiar la planta y realizar ensayos clínicos de marihuana medicinal. ⁽¹⁷⁾

Los primeros aislados de cannabinoides utilizados con fines medicinales se produjeron en Checoslovaquia, y el CBD se caracterizó completamente por primera vez en 1963, seguido por el psicoactivo THC al año siguiente. El descubrimiento de los receptores cannabinoides, CB1 y CB2, junto con la comprensión completa del sistema endocannabinoide, nos ayudó a reconocer los beneficios medicinales de esta planta. ⁽¹⁸⁾

Debido a su múltiple influencia en el cuerpo humano, las variedades de *cannabis* se han utilizado durante milenios con fines recreativos, religiosos, espirituales y médicos. Por ejemplo, *el cannabis* podría haberse utilizado para el tratamiento de la epilepsia en Oriente Medio y durante los rituales funerarios en el oeste de China ya en el primer milenio antes de Cristo. El consumo de *Cannabis* sólo fue prohibido durante el siglo pasado, cuando muchos países habían estado clasificando al THC como una droga con un alto potencial de daño, pero sin aplicación médica. Sin embargo, las investigaciones muestran que los productos que contienen THC pueden usarse para tratar el dolor, las náuseas y los vómitos en pacientes con esclerosis múltiple, cáncer o SIDA. Además, la medicina basada en el cannabis puede tener potencial terapéutico para muchas otras enfermedades, como el trastorno de estrés postraumático, el síndrome de Tourette y los trastornos del sueño. Por lo tanto, en muchos países se está levantando gradualmente la prohibición y se está empezando a legalizar el uso de la marihuana con fines medicinales y recreativos. ⁽¹⁶⁾

III.5.1. Acción del Cannabis sobre el Sistema Nervioso

Los receptores CB1 y CB2 se distribuyen en los sistemas nerviosos central, periférico y en el sistema inmunológico. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en las terminales nerviosas del sistema nervioso central y en algunos tejidos periféricos y están vinculados a un tipo específico de canal de calcio y potasio a través de una proteína G. Debido a que bloquea las vías del dolor en el cerebro y la médula espinal, la función principal del receptor CB1 es suprimir la liberación de neurotransmisores y desempeña un papel crucial en la modulación del efecto analgésico del cannabis. ⁽²⁾

Los fitocannabinoides, los endocannabinoides y los cannabinoides sintéticos son los tres tipos de cannabinoides. Los principales componentes químicos del cannabis son los fitocannabinoides. ⁽²⁾

El fitocannabinoides THC fue aislado e identificado por primera vez como un importante compuesto psicoactivo en la década de 1960. Sin embargo, no fue hasta la década de 1980 que se descubrió que los humanos también poseemos un sistema endocannabinoide. Los receptores endocannabinoides están presentes en el sistema nervioso central y periférico humano, y los fitocannabinoides del cannabis interactúan con este sistema uniéndose a esos receptores. ⁽¹⁶⁾

El cannabis se considera un agente antiinflamatorio e inmunosupresor prometedor debido a sus acciones centrales y periféricas sobre los receptores CB1 y CB2 que median diferentes vías intracelulares cuando se activan. Además de los efectos de los cannabinoides sobre los receptores CB1 y CB2, los cannabinoides tienen efectos sobre los receptores nucleares y los canales iónicos por su actividad sobre otros receptores acoplados a proteína G transmembrana (GPCR) y tienen una actividad moduladora sobre los receptores de opioides y serotonina. El THC es un componente psicoactivo del cannabis con mayor potencia. El THC se puede utilizar para tratar el dolor neuropático y crónico debido a sus propiedades intoxicantes y antiinflamatorias. El CBD no causa psicosis, aunque tiene efectos farmacológicos sobre el dolor y la espasticidad. ⁽¹⁶⁾

III.5.2. Cannabis y Espasticidad.

El tratamiento más prevalente y disponible para la espasticidad de la EM es multimodal, que combina terapias farmacéuticas y no farmacológicas. La mayoría de los enfoques terapéuticos actuales provocan la insatisfacción del paciente. Se ha creado una nueva opción farmacéutica a base de cannabis con diferentes métodos de administración. ⁽²⁾

Se informa que los extractos de cannabis tienen un efecto positivo sobre la espasticidad y pueden prescribirse por vía oral o mediante aerosol nasal. Los cannabinoides actúan sobre los receptores CB1 del SNC para inhibir el AMP cíclico y los canales de calcio dependientes del voltaje, provocando un efecto antiespástico. ⁽¹⁰⁾

La terapia de espasticidad para la EM se utiliza para mejorar la capacidad funcional, ayudar en la rehabilitación, evitar contracturas y aliviar las molestias. Según los estudios más recientes, el uso de cannabinoides es la única

intervención de medicina complementaria con evidencia de alto nivel de eficacia en la EM para la espasticidad. ⁽²⁾

III.5.3. Formas de administración del Cannabis.

- THC:

El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y su hermano, el cannabidiol (CBD), son producidos por la misma planta de cannabis y tienen estructuras químicas similares, pero difieren dramáticamente en sus mecanismos de acción y efectos sobre las funciones cerebrales. ⁽²⁰⁾ Estos dos compuestos tienen estructuras químicas notablemente similares, pero efectos muy diferentes en el cerebro. ⁽¹⁹⁾

La inhalación de cigarrillos a base de cannabis ha sido históricamente la vía más común de administración de THC por parte de los seres humanos.

El THC es el componente psicoactivo, modula la actividad de al menos dos GPCR, el cual es un agonista parcial del GPR55 postsináptico y reduce la transmisión excitatoria.

Probablemente el uso terapéutico original y más antiguo del THC fue por sus propiedades analgésicas en el dolor crónico. ⁽²⁰⁾

Se ha explorado el efecto del THC en la calidad del sueño, ya que a menudo se informa un aumento de la somnolencia después del uso de THC. Las dosis bajas de THC mejoran la calidad subjetiva del sueño, que se mide mediante el índice de gravedad del insomnio, mediante un cuestionario clínicamente validado, mientras que las dosis altas de THC aumentan los síntomas del insomnio. ⁽²⁰⁾

También hay evidencia de que el THC puede ser útil para el tratamiento de las convulsiones. ⁽²⁰⁾

Sin embargo, algunos estudios coinciden en que el exceso de su consumo crónico posiblemente este asociado a determinados trastornos neurocognitivos en un futuro. ⁽¹⁹⁾ Varios ensayos clínicos del THC para el tratamiento de la esclerosis múltiple mostraron una eficacia terapéutica limitada para reducir la espasticidad y el dolor en esta patología.

⁽²⁰⁾

- CBD:

El CBD afecta al sistema endocannabinoide a través de mecanismos distintos a los afectados por el THC. Los receptores endocannabinoides son CB1 y CB2, y el THC se une a CB1 y CB2 con mayor afinidad que el CBD. En consecuencia, el CBD tiene menos propiedades psicoactivas que el THC. ⁽²¹⁾

Es un fitocannabinoide no psicoactivo que se encuentra en aproximadamente el 40% de los extractos de cannabis.

Se utiliza en diversas formulaciones orales, como cápsulas o soluciones orales, y aceite sublingual con dosis que oscilan entre 50 mg/día y 1000 mg/día.

(21)

El CBD modula la actividad de los canales iónicos y los transportadores de proteínas. De relevancia para la respuesta sedante a dosis altas de éste, ahora tenemos una buena comprensión del mecanismo molecular por el cual el CBD aumenta las corrientes GABA. (20)

El CBD parece tener propiedades analgésicas, al menos cuando se usa en dosis altas. Dos oportunidades terapéuticas adicionales con CBD pueden ser la ansiedad y la calidad del sueño evidenciado en últimos estudios realizados. (20)

También se ha informado de la eficacia antiinflamatoria del tratamiento con CBD para enfermedades neurodegenerativas, como la epilepsia y la esclerosis múltiple. (19)

El interés en el uso del CBD para el tratamiento del dolor se ha visto reforzado por los desafíos de controlar el dolor en adultos mayores con un potencial mínimo de efectos adversos. (21)

De todos modos, es necesaria una mejor caracterización preclínica y clínica del CBD para comprender en profundidad el impacto del tratamiento con CBD en las funciones de memoria y aprendizaje y sus posibles efectos terapéuticos. (19)

- **Nabiximols:**

Nabiximols es el nombre genérico de Sativex[®], un aerosol bucal que contiene una proporción molecular de 1:1 de THC y CBD. Ha sido autorizado en varios países para el tratamiento de la espasticidad grave en pacientes con EM. (2) Está autorizado en Israel y Canadá para el dolor neuropático en la esclerosis múltiple. (21)

La espasticidad muscular ocurre en más de dos tercios de los pacientes con esclerosis múltiple. Se utilizan varios fármacos como relajantes musculares, incluidos el baclofeno y las benzodiacepinas. Nabiximols, es un aerosol bucal con cannabinoides, y está indicado para la espasticidad moderada a grave que no ha respondido adecuadamente a otros tratamientos.

(22)

La interacción sinérgica en el Nabiximols se basa en una combinación de dosis bajas de THC y CBD, que da como resultado una reducción de la

sensación de euforia. Da efectos y beneficios terapéuticos antiespasticidad mediados por cannabinoides mejorados. ⁽²²⁾

La dosis diaria máxima recomendada es de 12 pulverizaciones con al menos 15 minutos entre cada pulverización. Los Nabiximols se probaron en pacientes con EM con una variedad de síntomas, como rigidez, dolor, temblor y función de la vejiga, en varias investigaciones clínicas. Se encontró que los Nabiximols tienen buenos efectos sobre la espasticidad, el dolor y la calidad de vida en pacientes con EM en la mayoría de los ensayos ⁽²⁾, con nabiximols se puede producir una disminución del tono y la fuerza muscular por lo tanto las caídas fueron comunes en los ensayos. ⁽²²⁾

Se descubrió que el Nabiximols alivia el dolor neuropático crónico con mayor eficacia que el placebo. Esto sugiere que podría ser muy interesante realizar más investigaciones sobre todo el potencial de los nabiximols en estas personas. Además, tuvo efectos favorables sobre el dolor, los temblores y los síntomas de la vejiga en la EM, pero sobre todo en relación a la espasticidad.

⁽²⁾

IV. Justificación.

La espasticidad afecta al 60-84% de los pacientes, particularmente a lo largo de la progresión de la enfermedad pudiendo exacerbar otros síntomas de la EM y dañar la calidad de vida del paciente, impactando de manera negativa en el desarrollo normal de la vida diaria tanto sea en el ámbito físico, social y laboral.

Como así también, cabe destacar que el tratamiento farmacológico indicado hasta el momento demuestra que la eficacia clínica y la relación costobeneficio están lejos de ser óptimos, siendo también que los medicamentos más efectivos son los que más reacciones adversas generan.

Este estudio podría ampliar el conocimiento acerca del tratamiento de la espasticidad en estos pacientes, esta vez, complementando la rehabilitación kinésica con el uso del cannabis y determinar los beneficios en base a la evidencia científica existente.

V. Materiales y Métodos

Este trabajo, se realizó llevando a cabo una búsqueda bibliográfica incluyendo estudios publicados a partir del año 2014 hasta 2024 inclusive.

Haciendo referencia a la complementación del tratamiento kinésico y el cannabis en pacientes espásticos con Esclerosis Múltiple y mediante la consulta a artículos científicos, bibliotecas virtuales y diferentes bases de datos, como lo son PubMed, Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y la Biblioteca de Ciencia y Tecnología del MinCyT.

Las palabras claves y sus combinaciones se encuentran en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Palabras Claves.

	Termino libre	DeCs	MeSh
#1	Esclerosis Múltiple	Esclerosis Múltiple	Múltiple Sclerosis
#2	Cannabis	Cannabis	Cannabis
#3	Espasticidad Muscular	Espasticidad Muscular	Muscle Spasticity
#4	Fatiga	Fatiga	Fatigue
#5	Kinesiologia	Kinesiologia	Kinesiology

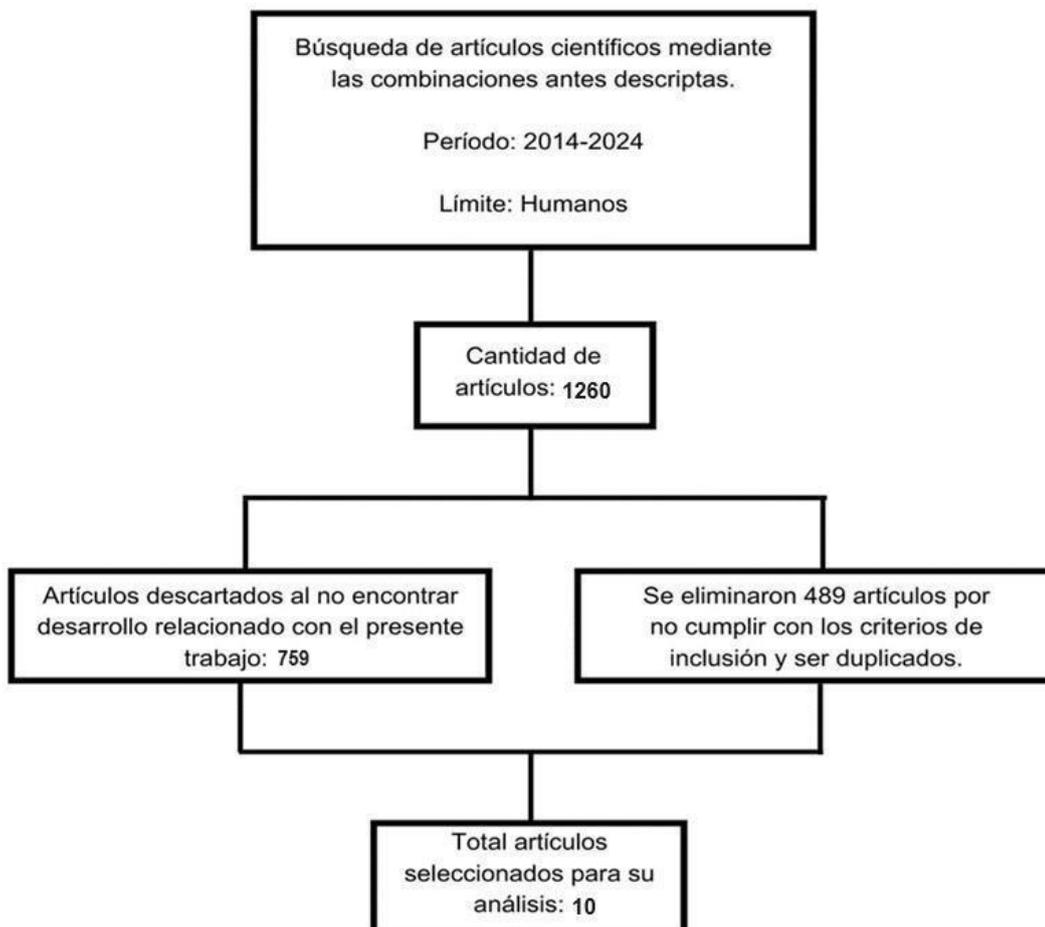
#6	Dolor	Dolor	Pain
----	-------	-------	------

Tabla 2. Combinaciones.

#6	#1 AND #2
#7	#2 AND #3
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#9	#1 AND #5

#10	#3 AND #5
#11	#2 AND #4
#12	#2 AND #6
#13	#2 AND #4 AND #6

VI. Resultados



En la búsqueda realizada con las palabras claves antes mencionadas se encontraron 1260 artículos temporalmente ubicados. Del total, 489 fueron descartados luego de leer trabajos en animales, los títulos, el resumen, por ser duplicados en diferentes bases de datos y no desarrollar contenido necesario para este trabajo. De los restantes 763 por diseño del trabajo se aplicó el siguiente criterio de inclusión: todos los trabajos deben ser del año 2014 al 2024 inclusive, tener como objetivo la utilización del cannabis en sus diferentes formas buscando acoplarlo a un tratamiento kinésico, para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con Esclerosis Múltiple. Luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión y de analizar los artículos en relación a las problemáticas planteadas se llega a un $n=10$. Se expondrá cada artículo a continuación.

Artículo N°1

“La influencia de la intervención de fisioterapia en pacientes con espasticidad relacionada con la Esclerosis Múltiple tratados con nabiximols (THC:CBD spray bucal)” Grimaldi AE, De Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, et al. (2019) ⁽²³⁾

Población:

Se seleccionaron un total de 297 pacientes con EM, en centros de atención habitual en Italia (Roma). Se incluyeron pacientes con espasticidad relacionada con la EM de moderada a grave que comenzaron a tomar nabiximols.

Todos los pacientes cumplieron con los criterios prescriptivos de la autoridad reguladora local para nabiximols como tratamiento complementario, como se describió en detalle anteriormente: EM con edad superior a 18 años. años, con espasticidad (evaluada con una puntuación de 0 a 10 en la escala de calificación numérica (NRS) ≥ 4 (moderada a grave) y resistente a otros fármacos anti espásticos. La presencia de enfermedad cardiovascular grave, embarazo, antecedentes de enfermedad mental, uso de cannabis y/u otras drogas psicoactivas representaron criterios de exclusión. Este estudio incluyó 121 hombres (41%) y 176 mujeres (59%), con una edad (media \pm DE) de $53,4 \pm 9,8$ años y una duración media de la enfermedad de 18. Se encontró un diagnóstico de EM remitente-recurrente (EMRR) en el 22% de los pacientes, el 63% tenía EM secundaria progresiva (EMSP) y el 15% EM primaria progresiva (EMPP). La puntuación media de la EDSS fue de $6,3 \pm 1,3$ puntos.

Ciento cuarenta pacientes (47%) estaban bajo DMT para EM.

Intervención:

Los pacientes recibieron un seguimiento durante 12 semanas, los datos se recopilaron al inicio (T0), después de 4 semanas (T1) y 12 semanas (T2) buscando evaluar el efecto combinado del Nabiximols y el programa de Fisioterapia en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con EM. La evolución de la espasticidad relacionada con la EM se evaluó mediante la escala NRS informada por el paciente (0 = espasticidad no percibida, 10 = espasticidad máxima percibida). Evaluamos la discapacidad física de la EM utilizando la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). La asistencia de los pacientes a las sesiones de fisioterapia y su frecuencia se evaluaron mediante entrevista.

Las sesiones de Fisioterapia fueron dirigidas a un objetivo individualizado a cada paciente (sesiones de 45 a 50 minutos) al menos una vez, generalmente tres veces por semana, que incluye al menos: movilización pasiva y activa asistida de las extremidades superiores e inferiores; estiramientos estratégicos; rutinas para estar de pie/sentado; entrenamiento de coordinación/deambulaci3n con y sin ayudas destinado a mejorar el equilibrio, la marcha y disminuir la espasticidad.

Resultados:

Del total 290 completaron el per3odo de seguimiento de 3 meses. Un total de 210 (71%) pacientes ingresaron a programas espec3ficos de fisioterapia ambulatoria o domiciliaria para la espasticidad con una frecuencia semanal de $2,7 \pm 0,9$ sesiones, al menos 4 semanas antes y durante el tratamiento con nabiximols. Las puntuaciones medias obtenidas en cuanto a la espasticidad mediante la escala NRS fueron 7,6 en T0, 5,8 en T1 y 5,5 en T2. En T1, el 77 % de los pacientes alcanz3 una mejor3 ≥ 20 % (respuesta inicial, IR); El 22% alcanz3 una mejora ≥ 30 % (respuesta cl3nicamente relevante, CRR). Nabiximols se suspendi3 en 30/290 (10,3%) pacientes en T1 (discontinuadores tempranos) y en 71/290 (24,5%) pacientes en T2 (discontinuadores tard3os). La probabilidad de discontinuar tard3amente se redujo en los pacientes sometidos a PT.

Conclusi3n:

Este estudio muestra la eficacia del Nabiximols para reducir la espasticidad en pacientes con EM en asociaci3n a un programa de fisioterapia. Fue una prueba de 4 semanas. La reducci3n media de la puntuaci3n de espasticidad tambi3n fue relevante en comparaci3n a la medici3n obtenida al inicio (T0).

Artículo N°2

“Cannabis fumado para la espasticidad en la Esclerosis Múltiple: Un ensayo aleatorizado controlado con placebo.”

Jody Corey-Bloom- Tanya Wolfson- Anthony Gamst- Sheila Jin- Thomas Marcotte- Heather Bentley- Ben Gouaux ⁽²⁴⁾

Población:

Se reclutaron participantes de una clínica regional de Esclerosis Múltiple en Canadá. Los criterios de elegibilidad fueron espasticidad y al menos un aumento moderado del tono (puntuación >3 puntos en Escala de Ashword modificada) en codo, la cadera o la rodilla.

Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos importantes, abuso de sustancias, enfermedades neurológicas importantes distintas a la Esclerosis Múltiple (Ej: epilepsia), mujeres embarazadas o amamantando y enfermedades medicas graves o inestables, también se excluyeron a los pacientes que usaban benzodicepinas para controlar la espasticidad o altas dosis de narcóticos para el dolor.

Intervención:

Se asignaron aleatoriamente a los participantes a la intervención (fumaron cannabis, una vez al día durante tres días) o al control (cigarrillos placebo idénticos, una vez al día durante tres días). Cada participante fue evaluado diariamente antes y después del tratamiento. Después de un intervalo de lavado de 11 días, los participantes pasaron al grupo opuesto.

Se evaluó a cada paciente antes y después del tratamiento durante tres días consecutivos durante cada fase. El examinador desconocía el grupo de tratamiento al que estaba asignado cada paciente. Evaluamos a los pacientes mediante la escala de Ashworth modificada, una escala visual analógica para el dolor, una caminata cronometrada y pruebas cognitivas como el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Evaluamos los efectos emergentes del tratamiento aproximadamente 45 minutos después del mismo. Recolectamos orina para detección toxicológica al comienzo (línea de base) de cada fase.

Los participantes fumaron un placebo o un cigarrillo de cannabis, utilizando el procedimiento de calada uniforme de Foltin (inhalación durante 5 s, seguida de una retención de la respiración y exhalación de 10 s, con una espera de 45 s entre calada), bajo supervisión en un ambiente ventilado. habitación. Los participantes completaron un promedio de cuatro caladas por cigarrillo.

Resultados:

Resultados primarios: Cambio en la espasticidad medida por la puntuación del paciente en escala de Ashword modificada en una mejora promedio de 2,74 puntos más que en el grupo placebo.

Resultados secundarios: Se vio una reducción en el dolor mediante la escala de analógica visual (VAS) de 5,28 en relación al grupo placebo, el rendimiento físico mediante la puntuación de caminata cronometrada no fue significativa la diferencia entre ambos grupos.

Conclusión:

Se vio un efecto beneficioso del cannabis fumado (THC) sobre la espasticidad resistente al tratamiento y al dolor en pacientes espásticos con EM. Aunque los pacientes no generaron ningún efecto adverso, esta forma de uso puede no ser del todo bien tolerada por algunos pacientes.

Artículo N°3

“Los beneficios informados por los pacientes del tratamiento con nabiximols en la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple superan las medidas convencionales”

Michael R Haupts, Ute Essner & Mathias Maurer ⁽²⁵⁾

Población:

Se incluyeron 51 pacientes en el estudio, adultos mayores de 18 años con espasticidad por Esclerosis Múltiple. La mayoría de los pacientes eran mujeres (60,8%) y la edad media fue de 51,4 años.

Se excluyeron del estudio pacientes con cualquier de las siguientes contraindicaciones: hipersensibilidad a los cannabinoides o al fármaco en estudio, antecedentes conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otra enfermedad psicótica, antecedentes de trastornos de personalidad grave u otro trastorno psiquiátrico importante distinto a depresión asociada con la afección subyacente y/o mujeres en periodo de lactancia.

Intervención:

El estudio duro 12 semanas se indicó a los pacientes que ajustaran la dosis de nabiximols hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas (máximo de 12 pulverizaciones/día) y que mantuvieran la dosis óptima.

Los momentos de recopilación de datos fueron al inicio (Visita 1), la semana 4 (Visita 2) y la semana 12 (Visita 3) del tratamiento con nabiximols, o en una visita de terminación temprana. los pacientes completaron cuestionarios para registrar una variedad de resultados: gravedad de la espasticidad en las últimas 24 h en la escala de espasticidad 0 a 10 NRS; gravedad del dolor relacionado con la espasticidad en las últimas 24 h en el dolor 0 a 10 NRS; si había dolor relacionado con la espasticidad (NRS >0), el bienestar general se evaluó en el cuestionario de Marburg de 7 ítems sobre salud habitual (MFHW), que califica el grado en que se aplica una afirmación utilizando una escala Likert de 6 puntos que va desde 0 (no se aplica en absoluto) a 5 (se aplica plenamente); deterioro del sueño relacionado con la espasticidad en las últimas 24 h en la calidad del sueño 0-10 NRS; deterioro de la función de la vejiga relacionado con la espasticidad en las últimas 24 h en la función de la vejiga 0 a 10 NRS; impresión global del paciente sobre la tolerabilidad de nabiximols.

Resultados:

Las puntuaciones de espasticidad NRS 0-10 evaluadas por el médico fueron 4,5 al inicio del estudio y 3,5 en la semana 4 del tratamiento con nabiximols, lo que representa una reducción media del 23,2 %.

- Entre los pacientes que realizaron la prueba T25-FW, la velocidad de marcha media evaluada por el médico fue de 17,3 segundos al inicio (n = 30) y disminuyó a 13,2 segundos en la semana 4 (n = 31) y 13,2 segundos. En la semana 12 (n = 32), equivalente a una mejora media del 23,7% en cada momento.
- La gravedad de la espasticidad evaluada por el paciente mejoró con el tiempo, con puntuaciones NRS de espasticidad 0-10 reducidas de 5,2 al inicio del estudio a 3,0 en la semana 4 y 2,6 en la semana 12, lo que representa reducciones medias desde el inicio del 45,5 y 52,7 %, respectivamente.
- El dolor relacionado con la espasticidad mejoró con el tiempo y las puntuaciones NRS de dolor 0 a 10 se redujeron de 4,9 al inicio del estudio a 3,3 en la semana 4 y 2,3 en la semana 12, lo que equivale a reducciones de 32,7 y 53,1 %, respectivamente.
- El deterioro del sueño relacionado con la espasticidad mejoró con el tiempo y las puntuaciones NRS de calidad del sueño 0-10 se redujeron de 5,5 al inicio a 2,9 en la semana 4 y 2,2 en la semana 12, lo que representa cambios respectivos de 47,3 y 60,0 %.
- El deterioro de la función de la vejiga relacionado con la espasticidad mejoró con el tiempo y las puntuaciones NRS de la función de la vejiga urinaria de 0 a 10 se redujeron de 4,5 al inicio del estudio a 3,2 en la semana 4 y 2,4 en la semana 12, lo que representa reducciones del 28,9 y el 46,7 %, respectivamente.
- Entre 35 pacientes que completaron un cuestionario de criterios de valoración en la semana 4, la mayoría (91,4%) calificó la tolerabilidad del nabiximols como "muy buena" (20,0%) o "buena" (71,4%). Las cifras correspondientes a 29 pacientes que completaron el cuestionario de puntos finales en la semana 12 fueron 48,3% ("muy bueno") y 41,4% ("bueno").
- Los pacientes completaron el cuestionario PGIC-S en la semana 4 la mayoría (91,4%) informó que su espasticidad había "mejorado mucho" (14,3%), "mejorado mucho" (45,7%) o "ligeramente mejorado" (31,4%) desde el inicio del tratamiento con nabiximols. En la semana 12, los 29 encuestados (100%) informaron que su espasticidad había mejorado mucho (13,8%), mucho (65,5%) o ligeramente (20,7%).

- Se notificaron un total de 11 EA en nueve pacientes, consistentes en ineficacia insuficiente de nabiximols (cuatro pacientes), fatiga (dos pacientes), mareos (dos pacientes), trastornos del equilibrio (un paciente), insuficiencia cardíaca (un paciente) y cambios de humor (un paciente).

Conclusión:

El nabiximols demostró ser en este estudio una opción terapéutica útil para pacientes con espasticidad con EM que no logran obtener un alivio adecuado de los síntomas con la terapia anti espasticidad convencional o que no la toleran bien. Hay algunos pacientes que no respondieron con mejoras significativas (<20 % de NRS) pero pudieron mostrar una mejoría suficiente en síntomas asociados a la espasticidad como para justificar la continuación del tratamiento.

Artículo N°4

“Cambio en la función de las extremidades superiores en personas con esclerosis múltiple tratadas con nabiximols: un estudio piloto cinemático cuantitativo”

Massimiliano Pau; Micaela Porta; Gabriella Spinicci; Jessica Frau; Lorena Loreface; Giancarlo Coghe y Eleonora Cocco. ⁽²⁶⁾

Población:

Se inscribieron trece personas con EM (4 hombres y 9 mujeres) entre marzo de 2021 y febrero de 2022.

El estudio se llevó a cabo en el Centro regional de EM de Cagliari (Cerdeña, Italia) y en el Laboratorio de Biomecánica y Ergonomía Industrial de la Universidad de Cagliari. Los participantes fueron seleccionados entre personas con EM consideradas elegibles según su historial clínico.

Los criterios de inclusión fueron: Diagnóstico de EM según criterios de McDonald de 2017, ausencia de recaídas clínicas o neurorradiológicas desde al menos 6 meses previos, presencia de espasticidad moderada a grave (evaluada mediante escala de calificación numérica NRS 0-10), falta de respuesta a tratamientos comunes y en curso para la espasticidad; ausencia de enfermedad cardiovasculares graves concomitantes; sin enfermedad psiquiátrica previa o actuales; ningún uso de cannabis u otra droga psicoactiva y la capacidad de tomar nabiximols según criterio médico.

Intervención:

Inmediatamente luego de la prescripción de nabiximols, se ofreció a las pacientes con EM comenzar el estudio. La evaluación inicial (T_0), que se realizó antes de asumir la primera dosis de nabiximols, incluyó una evaluación neurológica y una evaluación EDSS realizada por un neurólogo, la medición de la gravedad de la espasticidad desde la perspectiva de las personas con EM a través de un 0-10 NRS, y dos pruebas clínicas ampliamente utilizadas para evaluar la destreza manual gruesa y fina, a saber, la prueba de caja y bloque (BBT) y la prueba de clavija de nueve agujeros (9HPT). Además, los participantes se sometieron a una evaluación cinemática de la función de las extremidades superiores durante la ejecución de la tarea “mano-boca”, La adquisición de datos se realizó mediante un sistema óptico de captura de movimiento equipado con 8 cámaras infrarrojas.

Después de 4 semanas de tratamiento estable, se les llamó para una segunda visita (T_1) durante la cual se los volvió a evaluar de la misma forma.

Resultados:

La media NRS de espasticidad fue de 6,3 al inicio del estudio y se redujo estadísticamente de manera significativa a 4,1 después de 4 semanas de tratamiento. Todos los participantes respondieron a nabiximols según criterios (es decir reducción mayor o igual al 20% de la espasticidad en escala de puntuación NRS). Ningún participante abandono ni requirió la retirada del tratamiento, tampoco hubo efectos adversos.

En cuanto a las pruebas clínicas de destreza manual gruesa y fina, hubo una diferencia significativa entre la prueba inicial (T0) y la siguiente (T1) en el tiempo requerido para realizar la prueba “mano-boca”, mientras que en la prueba BBT no hubo cambios significativos entre ambas mediciones.

Conclusión:

Se han mostrado resultados prometedores en este estudio, relacionados a la aplicación del nabiximols para tratar la espasticidad y revertir la función de los miembros superiores en estos pacientes.

Artículo N° 5

“Farmaco-cinetica, eficacia y seguridad de un nuevo inhalador de cannabis de dosis selectiva en pacientes con dolor crónico: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”

Shlomo Almog; Judith Aharon-Peretz; Simon Vulfsons; Miri Ogintz; Hadas Abalia; Tal Lupo; Yael Hayon y Elon Eisenberg. ⁽²⁷⁾

Población:

Estudio llevado a cabo en la unidad de investigación del dolor del Campus de Atención Médica ambam (Haifa, Israel) entre marzo de 2016 y julio de 2017.

Los criterios de inclusión:

Pacientes adultos mayores de 18 años que sufrían dolor crónico con una intensidad de dolor inicial de 6 o más en escala de VAS, y autorizados por el Ministerio de Salud de Israel para recibir medicamentos a base de cannabis.

Los criterios de exclusión:

Pacientes que tenían antecedentes de cardiopatía grave no controlada, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, disfunción neurológica, antecedentes personales o familiares de enfermedad psicótica, abuso de sustancias, o si están embarazadas, amamantando o no utilizaban métodos anticonceptivos adecuados.

Intervención:

En un ensayo cruzado, aleatorizado, de tres brazos, doble ciego, controlado con placebo, 27 pacientes recibieron una única inhalación de Δ^9 -THC: 0,5 mg, 1 mg o un placebo.

La intensidad del dolor y los parámetros de seguridad se registraron en una escala analógica visual (EAV) de 10 cm en puntos temporales predefinidos. El rendimiento cognitivo se evaluó utilizando las subpruebas selectivas de la Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge.

Resultados:

La reducción en la puntuación VAS fue estadísticamente significativamente mayor en la dosis de 1,0 mg en comparación con el placebo y la dosis de 0,5 mg.

La caída máxima media desde el inicio en la puntuación del dolor VAS fue de 1,95 puntos (24,97%) en la dosis de 0,5 mg y de 2,95 puntos (39,42%) en la dosis de 1,0 mg. El número de pacientes cuya puntuación VAS del dolor se redujo en un 30% o más, alcanzó el máximo 120 minutos después de la inhalación en todos los grupos de estudio.

La dosis de 1 mg mostró una disminución significativa del dolor en comparación con el placebo. Los eventos adversos fueron en su mayoría leves y se resolvieron espontáneamente. No hubo evidencia de deterioros consistentes en el rendimiento cognitivo.

Conclusión:

Este estudio demuestra que la administración de una dosis única terapéutica, significativamente baja y precisa de THC inhalado demuestra un efecto analgésico.

Permitiendo un equilibrio óptimo entre el alivio de los síntomas y el control de los efectos adversos secundarios, permitiendo que los pacientes recuperen su calidad de vida.

Artículo N°6

“El Dronabinol es una opción de tratamiento segura a largo plazo para pacientes con dolor neuropático”.

Sebastian Schimrigk; Martin Marziniak; Christine Neubauer; Eva Maria Kugler; Gudrun Werner y Dmitri Abramov-Sommariva. ⁽²⁸⁾

Población:

Los pacientes tenían entre 18 y 70 años, cumplían con los criterios de McDonald para EM definitiva y tenían síntomas de enfermedad estable junto a síntomas de dolor neuropático de moderado a grave durante al menos 3 meses (VAS >4). Los principales criterios de exclusión fueron cualquier síndrome de dolor periférico, trastornos psicóticos preexistentes, enfermedades cardíacas graves o abuso de sustancias conocido.

Intervención:

La primera parte duro 16 semanas y tuvo un diseño aleatorio, doble ciego y controlados con placebo, seguido por un periodo abierto de 32 semanas. En el primer período, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir dronabinol o placebo en una proporción de 1:1 según un código de aleatorización generado por computadora. Durante todo el ensayo clínico se mantuvo el cegamiento de los pacientes, los investigadores y el personal involucrado en la realización del estudio.

Resultados:

La intensidad del dolor desde el inicio hasta la media de las semanas 1 a 16” comparado entre dronabinol ($1,92 \pm 2,01$; 30%) y placebo ($1,81 \pm 1,94$; 27%) no fue estadísticamente significativo. La reducción del dolor observada fue clínicamente relevante en ambos grupos. Durante el seguimiento a largo plazo, la intensidad del dolor se mantuvo en un nivel bajo (rango 2,5-3,8).

La evaluación de la calidad de vida (SF-36) mostró una clara mejoría durante el período doble ciego desde el inicio hasta el final del tratamiento en ambos grupos sin diferencia significativa.

El 92% de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso.

Conclusión:

Los resultados del ensayo demuestran que el dronabinol es una opción de tratamiento segura a largo plazo.

Artículo N° 7

“La analgesia con cannabis en el dolor neuropático crónico se asocia a una alteración de la conectividad cerebral”

Libat Weizman; Lior Dayan; Silviu Brill; Hadas Nahman-Averbuch; Talma Hendler; Giris Jacob y Haggai Sharon. ⁽²⁹⁾

Población:

Diecisiete pacientes con dolor radicular lumbar crónico completaron el estudio (2740 años; edad media $33,3 \pm 3,9$; todos hombres).

Se excluyó a las mujeres debido a la evidencia de que las fluctuaciones hormonales relacionadas con la menstruación pueden alterar la sensibilidad al dolor.

El criterio de inclusión fue dolor radicular neuropático de miembros inferiores establecido durante más de 6 meses, con dolor crónico medio a alto (más de 40 en una escala visual analógica [EVA] de 100 puntos) sin otras comorbilidades conocidas.

Intervención:

Quince pacientes con dolor neuropático radicular crónico participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que empleó un diseño intrasujeto contrabalanceado. Se realizaron evaluaciones del dolor y exploraciones cerebrales funcionales en estado de reposo al inicio y después de la administración sublingual de THC. Examinamos la conectividad funcional de la corteza cingulada anterior (ACC) y la dinámica de la red relacionada con el dolor utilizando medidas de teoría de grafos.

Resultados:

Como se había planteado, en comparación con el placebo, el THC redujo significativamente el dolor subjetivo percibido continuo evaluado con la puntuación VAS antes e inmediatamente después de la exploración fMRI, aproximadamente 2 horas después de la administración del fármaco.

La ansiedad y las medidas cardiovasculares no cambiaron significativamente después de la administración de THC en comparación con el placebo.

En cuanto a la conectividad funcional encontramos una reducción en la conectividad funcional entre la ACC y la corteza sensoriomotora que covariaba con la reducción en las calificaciones subjetivas de dolor después del tratamiento con THC (figura 3). Se encontraron tres grupos dentro de la corteza sensoriomotora: la corteza somatosensorial secundaria derecha e izquierda (SII) y la corteza motora derecha (MI) (SII derecha [áreas OP4, OP1: coordenadas MNI 64, -16, 20; 121 vóxeles, $T(13) = 8,92$, grupo p -FDR = 0,0023]; SII izquierda [áreas OP4, OP1:

coordenadas MNI 66, -20, 22; 67 vóxeles, $T(13) = 7,77$, grupo p -FDR = 0,0286]; y MI derecha [área 4a: coordenadas MNI 30, -16, 64; 95 vóxeles, $T(13) = 7,22$, grupo p -FDR = 0,0081]. Las coordenadas MNI de los máximos locales para (se informa sobre cada región).

Conclusión:

Estos resultados sugieren que la ACC y la corteza prefrontal dorsolateral, dos áreas de modulación cognitiva-emocional importantes, y sus conexiones con las áreas somatosensoriales, están implicadas funcionalmente en el efecto analgésico del THC en el dolor crónico. Por tanto, este efecto puede estar mediado por la inducción de una desconexión funcional entre las regiones afectivas reguladoras de orden superior y la corteza sensoriomotora. Además, la conectividad funcional basal entre estas áreas cerebrales puede servir como predictor del grado de alivio del dolor inducido por el THC.

Artículo N°8

“Consumo de cannabis y calidad de sueño en la vida diaria: un estudio de diario electrónico de adultos que comienzan a consumir cannabis por problemas de salud.”

Brenden Tervo-Clemmens; William Schmitt; Grace Wheeler; Megan E.Cooke; Randi M.Schuster; Sarah Hickey; Gladys N. Pachas; A. Eden Evins y Jodi M. Gilman. (30)

Población:

Fueron 102 participantes con problemas de sueño, dolor, ansiedad y/o depresión. Reclutados en el área metropolitana de Boston, los cuales no tenían un trastorno de consumo en relación al cannabis.

Intervención:

Fue un ensayo en el cual fueron asignados en dos grupos aleatoriamente, uno en el cual le daban una tarjeta de acceso al cannabis gubernamental, y al otro grupo se lo colocaba en lista de espera para acceder a la misma tarjeta, y completaron 12 semanas de encuestas diarias basadas en la web sobre el consumo de cannabis y el sueño, el dolor y los síntomas depresivos.

Resultados:

Los informes diarios de consumo de cannabis fueron consistentes con las evaluaciones de entrevistas mensuales y los análisis de orina. El grupo MCC aumentó la frecuencia de consumo de cannabis en las 12 semanas posteriores a la aleatorización, mientras que WLC no lo hizo. Entre el grupo MCC, la calidad del sueño auto informada fue significativamente mayor en los días de consumo de cannabis, en comparación con los días sin consumo. El grupo MCC mostró mejoras del sueño a largo plazo, en consonancia con el aumento de la frecuencia de consumo de cannabis. No se encontraron mejoras en el dolor ni en los síntomas depresivos.

Conclusión:

El consumo de cannabis se asocia con mejoras en la calidad del sueño reportada por los propios pacientes en el mismo día, pero no con dolor ni síntomas depresivos, aunque las mejoras del sueño se produjeron en el contexto de una mayor frecuencia de consumo de cannabis, lo que aumenta el riesgo de trastorno por consumo de cannabis.

Artículo N° 9

“Un ensayo piloto controlado aleatorizado de rehabilitación con ejercicio asistido por exoesqueleto robótico en la esclerosis múltiple.” Gaith Androwis; Brian Sandroff; Peter Niewrzol; Farris Fakhoury; Glenn Wylie; Guang Yue; John DeLuca. ⁽³¹⁾ Población:

Los participantes fueron reclutados del Instituto Kesler de rehabilitación. Los pacientes seleccionados tenían una edad entre 18 y 75 años, un diagnóstico definitivo de EM, estar libres de recaídas durante 30 días y sin convulsiones durante 90 días. Los participantes se incluyeron en el estudio si tenían una presión arterial (PA) en reposo controlada inferior a 129/89 mmHg (es decir, para minimizar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares durante las sesiones de entrenamiento).

Se incluyeron participantes si tenían un rango de movimiento articular pasivo que (a) se encontraba dentro de los límites funcionales normales para la deambulación y (b) no se veía afectado por la espasticidad en las articulaciones de la rodilla, el tobillo o la cadera según las puntuaciones de la Escala de Ashworth modificada administrada por el fisioterapeuta (PT) por debajo de 3.

Además, si un participante tenía una PA superior a 129/89 antes de una sesión de entrenamiento en un día determinado, la PA se volvía a medir después de 15 minutos y si se mantenía por encima de 129/89, la sesión de entrenamiento se reprogramaba para un día diferente. Como así también, los participantes debían estar en condiciones de medida para utilizar el aparato de marcha del fabricante (altura entre 150 cm y 172 cm y un peso inferior a 100kg).

Fueron 12 participantes los que cumplieron con los requisitos anteriores siendo seleccionados para el estudio.

Intervención:

El presente ensayo controlado aleatorizado, simple ciego comparó los efectos de 4 semanas de entrenamiento con ejercicio asistido por exoesqueleto robótico, con 4 semanas de entrenamiento convencional de la marcha, utilizando evaluaciones sobre la movilidad funcional (up-and-go cronometrado; TUG), resistencia al caminar (prueba de caminata de seis minutos; 6MWT), velocidad de procesamiento cognitivo (CPS; Prueba de Modalidades de Dígitos de Símbolos; SDMT) y los resultados de conectividad cerebral (conectividad funcional en estado de reposo talamocortical).

Resultados:

El desempeño de ambos grupos en el TUG test no tuvo una diferencia significativa, ambos tuvieron mejoras con las semanas de entrenamiento, de todos modos, la mejora del primer grupo, que entreno con ejercicio asistido de exoesqueleto, fue algo mayor.

No hubo diferencias significativas en el rendimiento de seguimiento de la 6MWT después de controlar las puntuaciones basales.

Hubo una diferencia significativa para el grupo que utilizó el exoesqueleto como método de entrenamiento en la Prueba de Modalidades de Dígitos de Símbolos (SDMT), como así también en los resultados de conectividad cerebral.

Conclusión:

El estudio piloto actual da validez para que se realicen mayores estudios en relación a este método de entrenamiento, lo cual potencialmente pueda traer mejoras en la funcionalidad no solo física, sino también cognitiva de los pacientes con Esclerosis Múltiple, basándose en la mejora de los diferentes test's y pruebas funcionales realizadas en este estudio.

Artículo N°10

“Estudio de evaluación de la seguridad del cannabis para el tratamiento del dolor (COMPASS)”

Mark A. Ware; Tongtong Wang; Stan Shapiro; Jean-Paul Collet ⁽³²⁾

Población:

Se reclutaron 215 personas con dolor crónico para el grupo de cannabis (141 usuarios actuales y 58 ex usuarios) y 216 controles (dolor crónico, pero sin consumo actual de cannabis) de 7 clínicas en todo Canadá.

Los pacientes de 18 años de edad o más fueron elegibles si experimentaron dolor crónico no relacionado con el cáncer durante al menos 6 meses.

Los pacientes que consumían cannabis como parte de su tratamiento formaron el grupo de cannabis; aquellos que no consumían cannabis formaron el grupo de control, emparejados por sitio.

Excluimos a los pacientes que estaban embarazadas o amamantando, que tenían antecedentes de psicosis, que presentaban cardiopatía isquémica o arritmia significativa e inestable, o que sufrían enfermedad broncopulmonar significativa e inestable

Intervención:

Los pacientes del grupo de cannabis pudieron utilizar el sistema de administración de consumo con el que se sintieran más cómodos.

Se les recomendó que tomaran la primera dosis por la noche, comenzando con dosis bajas y aumentaran gradualmente hasta la dosis máxima tolerada.

La intensidad del dolor se midió utilizando escalas analógicas visuales (0, sin dolor; 10, el peor dolor posible) como el promedio, el más alto y el más bajo en los últimos 7 días, y la intensidad del dolor actual en el momento de la visita. La calidad del dolor se evaluó utilizando el Cuestionario de Dolor de McGill, que mide las dimensiones sensoriales, afectivas y evaluativas del dolor. Otros síntomas se midieron utilizando la Escala de Evaluación de Síntomas de Edmonton modificada. El estado de ánimo se midió utilizando el Perfil de Estados de Ánimo. La calidad de vida se midió utilizando el SF-36.

Resultados:

En comparación con el valor inicial, se observó una reducción significativa en la intensidad media del dolor a lo largo de 1 año en el grupo de cannabis (cambio = .92; IC del 95% = .62–1.23) pero no en el grupo de control (cambio = .18; IC del 95% = -.13 a .49).

Después de ajustar los factores de confusión, se observó una mayor reducción del dolor entre los consumidores de cannabis que entre los controles (diferencia = 1.10, IC del 95% = .72–1.56)

Conclusión:

Este estudio sugiere que los efectos adversos del cannabis medicinal son modestos, comparables cuantitativa y cualitativamente con los de los cannabinoides de prescripción. Los resultados sugieren que el cannabis en dosis promedio de 2,5 g/d en consumidores actuales de cannabis puede ser seguro como parte de un programa de manejo del dolor cuidadosamente monitoreado cuando los tratamientos convencionales se han considerado médicamente inapropiados o inadecuados.

VII. Análisis de Resultados.

En base a los artículos científicos encontrados y expuestos en el apartado de resultados, se desarrolla el análisis teniendo en cuenta los objetivos de la tesina. En vista de la variabilidad, los estudios de; **Grimaldi AE y Cols 2019** ⁽²³⁾; **Michael R Haupts y cols 2024** ⁽²⁵⁾; **Massimiliano Pau y Cols 2022** ⁽²⁴⁾ han utilizado al cannabis como complementación del tratamiento mediante el fármaco Nabiximols (THC y CBD), mientras que en el estudio de **Jody Corey-Bloom y cols 2014** ⁽²⁴⁾ **Shlomo Almog y Cols** ⁽²⁷⁾ ; **Sebastian Schimrigk y Cols** ⁽²⁸⁾ **Libat Weizman y Cols** ⁽²⁹⁾ **Brenden Tervo-Clemmens y Cols** ⁽³⁰⁾ lo han hecho mediante el uso del THC únicamente.

En cuanto a los estudios de **Grimaldi AE y Cols 2019** ⁽²³⁾; **Michael R Haupts y cols 2024** ⁽²⁵⁾; **Massimiliano Pau y Cols 2022** ⁽²⁶⁾ todos han mostrado con el uso de nabiximols una disminución significativa de la espasticidad, medida en todos los estudios con la escala NRS y en tres tiempos diferentes. El estudio de **Jody CoreyBloom y cols 2014** ⁽²⁴⁾ también ha mostrado una mejora en relación a la espasticidad, con el uso de THC, pero esta vez ha sido evaluada mediante la Escala de Ashworth modificada, y en un mayor número de ocasiones durante el estudio.

Los estudios de **Shlomo Almog y Cols** ⁽²⁷⁾; **Sebastian Schimrigk y Cols** ⁽²⁸⁾ **Libat Weizman y Cols** ⁽²⁹⁾ **Brenden Tervo-Clemmens y Cols** ⁽³⁰⁾ **Mark A. Ware y Cols** ⁽³²⁾ en cambio, no han optado por evaluar la espasticidad, sino que sus estudios fueron dirigidos a la evaluación de dolor , la calidad de vida u otros síntomas de la Esclerosis Múltiple.

Los estudios de **Grimaldi AE y Cols 2019** ⁽²⁴⁾ **Gaith Androwis y Cols** ⁽³¹⁾ han tratado a los pacientes con Esclerosis Múltiple mediante un entrenamiento o tratamiento kinésico programado, mientras que **Michael R Haupts y cols 2024** ⁽²⁵⁾; **Massimiliano Pau y Cols 2022** ⁽²⁶⁾; **Jody Corey-Bloom y cols 2014** ⁽²⁴⁾ **Shlomo Almog y Cols** ⁽²⁷⁾; **Sebastian Schimrigk y Cols** ⁽²⁸⁾ **Libat Weizman y Cols** ⁽²⁹⁾ **Brenden Tervo-Clemmens y Cols** ⁽³⁰⁾ **Mark A. Ware y Cols** ⁽³²⁾ solo han utilizado el cannabis como tratamiento.

El estudio realizado por **Massimiliano Pau y Cols 2022** ⁽²⁶⁾ lo ha hecho dirigido en torno a los miembros superiores de estos pacientes, no así los de más estudios.

En cuanto a la extensión temporal **Grimaldi AE y Cols 2019** ⁽²³⁾; **Michael**

R Haupts y cols 2024 ⁽²⁵⁾ **Sebastian Schimrigk y Cols** ⁽²⁸⁾ **Brenden TervoClemmens y Cols** ⁽³⁰⁾ **Mark A. Ware y Cols** ⁽³²⁾ han realizado el estudio en 12 semanas o más, mientras que los estudios de **Massimiliano Pau y Cols 2022** ⁽²⁶⁾ y **Jody Corey-Bloom y cols 2014** ⁽²⁴⁾ **Gaith Androwis y Cols** ⁽³¹⁾ han sido realizado en 4 y 3 semanas respectivamente.

VIII. **Discusión:**

Según los artículos científicos analizados, la complementación del tratamiento kinésico y el cannabis, para abordar pacientes espásticos con Esclerosis Múltiple, es una opción poco estudiada.

Si bien se han encontrado casos reportados que han optado por esta forma de tratamiento complementado, ascienden a un número muy bajo, encontrando en su mayoría casos abordados desde el tratamiento kinésico o desde el cannabis para tratar la espasticidad en estos pacientes. Ambas terapéuticas aisladamente han mostrado buenos resultados, por lo cual resulta muy interesante reflejar mediante una mayor cantidad de estudios el posible potencial en su complementación.

De la misma manera, el hecho de encontrar estudios en los cuales se haya utilizado solamente al cannabis como método de tratamiento y otros en los cuales, además del uso del cannabis, este asociado a algún tipo de ejercicio físico o tratamiento kinésico, es probable que esto dificulte la comparación de los resultados en los diferentes estudios, debido a que uno ha utilizado solo al cannabis como terapéutica, y en el otro se ha realizado también algún tipo de intervención física en la persona, obteniendo probablemente resultados adicionales.

También se ha visto diferencia en la duración temporal de las diferentes investigaciones. Siendo que los estudios de **Grimaldi AE y Cols 2019** ⁽²³⁾; **Michael R Haupts y cols 2024** ⁽²⁵⁾ **Sebastian Schimrigk y Cols** ⁽²⁸⁾ **Mark A. Ware y Cols** ⁽³²⁾ han sido los más prolongados, llevados a cabo en el término de 3 meses o más. Creemos que sería necesario en un futuro tener alternativas de estudios con una mayor durabilidad en el tiempo, lo cual posiblemente evidencie mayores cambios o no, en la sintomatología estudiada.

En cuanto a las formas de uso del cannabis, los estudios de **Jody CoreyBloom y cols 2014** ⁽²⁴⁾ **Brenden Tervo-Clemmens y Cols** ⁽³⁰⁾ han sido los únicos que abordaron el tratamiento desde la utilización de su forma psicoactiva, es decir THC, lo cual requería que el paciente proceda a fumar ciertas cantidades de cannabis. Creemos que, si bien esta forma de uso obtuvo buenos resultados en ambos estudios, tenemos ciertas dudas en cuanto a la implementación en relación a la tolerabilidad de algunos pacientes a esta práctica, sobre todo cuando estamos hablando de pacientes añosos o con problemas respiratorios.

Los estudios de **Grimaldi AE y Cols 2019** ⁽²³⁾ **Jody Corey-Bloom y cols 2014** ⁽²⁴⁾; **Michael R Haupts y cols 2024** ⁽²⁵⁾ **Massimiliano Pau y Cols 2022** ⁽²⁶⁾

tienen a la espasticidad como principal variable de medición, pero observamos que ningún estudio hace hincapié ni busca diferenciar en que momento de la historia de la enfermedad se encuentra el paciente, es posible que esta forma diferenciada de estudio otorgue cierta variabilidad en los resultados de la espasticidad dependiendo en qué fase de la enfermedad se encuentre el paciente.

También observamos que los resultados de los estudios de **Shlomo Almog y Cols** ⁽²⁷⁾; **Sebastian Schimrigk y Cols** ⁽²⁸⁾ **Libat Weizman y Cols** ⁽²⁹⁾ **Brenden Tervo-Clemmens y Cols** ⁽³⁰⁾ **Mark A. Ware y Cols** ⁽³²⁾ han tenido resultados prometedores en relación a la sintomatología asociada a la Esclerosis Múltiple, como pueden ser el dolor, la fatiga y la calidad del sueño. Lo cual nos lleva a pensar que puede ser beneficioso indagar aún más mediante una mayor cantidad de estudios esta forma de abordaje.

IX. Conclusión:

Según la revisión realizada, tanto el uso del cannabis como la rehabilitación kinésica han mostrado mejoras significativas para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

En cuanto a las formas de uso del cannabis, el Nabiximols (nombre genérico de Sativex[®]) ha sido la forma de uso que ha otorgado las mejoras más marcadas sobre la espasticidad según los diferentes estudios, siendo utilizado en varios países como terapia complementaria de tratamiento y obteniendo resultados muy prometedores en pacientes con Esclerosis Múltiple.

El tratamiento kinésico en sus diferentes formas, incluido el ejercicio físico, ha mostrado tener un rol fundamental no solo en el tratamiento de la espasticidad sino también en el mantenimiento de la calidad de vida del paciente. Ha evidenciado ser el tratamiento no farmacológico más eficaz, y en muchos casos actuando de barrera para la progresión de la enfermedad. Sería necesaria la presencia de una mayor cantidad de estudios que logren encontrar su mejor forma de implementación, para abordar de una manera más específica y eficaz el tratamiento de la espasticidad y su resultante discapacidad, ya que, los escasos estudios no comparan formas terapéuticas, sino que sólo demuestran su efectividad.

Del mismo modo, vemos resultados prometedores en diferentes estudios acerca de la utilización del cannabis para el tratamiento de la sintomatología secundaria en la Esclerosis Múltiple, como pueden ser la fatiga y el dolor.

Finalmente, creemos que el abordaje de la espasticidad en pacientes con Esclerosis Múltiple mediante la complementación del tratamiento kinésico y el cannabis, es una opción de tratamiento que requiere ser más estudiada en profundidad, por medio de una mayor cantidad de estudios y evidencia, que nos permita saber con mayor exactitud los beneficios potenciales de su complementación para estos pacientes.

X. Referencias bibliográficas.

1. Furgiuele, A., Cosentino, M., Ferrari, M., & Marino, F. (2021). Potencial inmunomodulador del cannabidiol en la esclerosis múltiple: una revisión sistemática. *Diario de Farmacología Neuroinmune: Diario Oficial de la Sociedad de Farmacología Neuroinmune*, 16 (2), 251–269. <https://doi.org/10.1007/s11481021-09982-7>
2. Haddad F, Dokmak G, Karaman R. La eficacia del cannabis en los síntomas relacionados con la esclerosis múltiple. *Vida* [Internet]. 2022 5 de mayo; 12 (5): 682. <https://doi.org/10.3390/life12050682>
3. Gabrielle Verana, Akeemat O. Tijani, Ashana Puri. Parche cutáneo de baclofeno con microagujas a base de nanosuspensión para el tratamiento sostenido de la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851732300772X?via%3Dihub>
4. D'hooghe M, Willekens B, Delvaux V, D'haeseleer M, Guillaume D, Laureys G, Nagels G, Vanderdonckt P, Van Pesch V, Popescu V. Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02246-0>
5. Lauren Thau; Vamsi Reddy ; Paramvir Singh . Anatomia Sistema Nervioso Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179>
6. Stephen L. Hauser , y Bruce AC Cree Tratamiento de la Esclerosis Múltiple una revisión. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7704606/>
7. Revital Marcus, MD¹ ¿ Que es la Esclerosis Múltiple? <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2798738>
8. María José Sa. Fisiopatología de Síntomas y Signos en la Esclerosis Múltiple <https://www.scielo.br/ianp/a/VdWDnT9mNnGd3XQ5ZM3VkJm/?lang=en>
9. Naeta Garg- Tomas W Smith Una actualización entre inmunopatogenesis, diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.362>
10. Fary Khan , * Bhasker Amatya , y Lynne Turner-Stokes . Terapia sintomática y rehabilitación en la Esclerosis Múltiple primaria progresiva. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196037>
11. Bhasker AmatyaFary KhanLoredana La MantíaMarina DemetriosDerick Wade. Intervenciones no farmacológicas para la espasticidad en la esclerosis múltiple <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009974.pub2/full>

12. Massimo Filippi , ^{1,2,3} Paolo Preziosa , ^{1,3} Brenda L Banwell , ⁴ Frederik Barkhof , ^{5,6} Olga Ciccarelli , ^{7,8} Nicola De Stefano , ⁹ Jeroen JG Geurts , ¹⁰ Friedemann Paul , ¹¹ Daniel S Reich , ¹² Ahmed T Toosy , ⁷ Anthony Traboulsee , ^{13,14} Mike P Wattjes , ¹⁵ Tarek A Yousry , Achim Gass , Catherine Lubetzki , Brian G Weinshenker , y Maria A Rocca Evaluacion de lesiones por resonancia magnética en Esclerosis Multiple: Pautas practicas <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598631>
13. Moein Amib, Carrie Hersh. Actualizaciones y avances en neuroterapeutica en Esclerosis Multiple <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10072078>
14. Anisha Doshi; Jeremy Chataway. Esclerosis Multiple una enfermedad tratable. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329568>
15. Yvone Charlotte Learmonth – Robert Wayne Motl. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8706753>
16. Rainer Melzer Pablo Mccabe. Cannabis sativa [https://www.cell.com/currentbiology/fulltext/S0960-9822\(19\)31379-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098221931379X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/currentbiology/fulltext/S0960-9822(19)31379-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098221931379X%3Fshowall%3Dtrue)
17. Michelle Grayson. Cannabis <https://www.nature.com/articles/525S1a>
18. Sarana Rose Sommano ,* Chuda Chittasupho ,Warintorn Ruksiriwanich y Pensak Jantrawut . Los terpenos del cannabis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763918>
19. Nicolas Pintori- Francesca Caria- Maria Antonietta de Luca- Cristina Miliano. THC y CBD ¿Villano versus héroe? Informacion sobre la exposición en adolescentes. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10048857>
20. Nefi Estela. THC y CBD similitudes y diferencias entre hermanos. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9898277>
21. Brooke Porter. Barbara St Marie. Gary Milavetz. Keela Herr. Uso del Canabidiol (CBD) en adultos mayores para el tratamiento del dolor crónico y agudo. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8344100>
22. Aust Prescr. Nabiximols para pacientes con Esclerosis Multiple. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299167>
23. Grimaldi AE, De Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, et al. (2014) La influencia de la intervención de fisioterapia en pacientes con espasticidad

- relacionada con la esclerosis múltiple tratados con nabiximols (spray oromucoso de THC:CBD). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219670>
24. Jody Corey-Bloom- Tanya Wolfson- Anthony Gamst- Sheila Jin- Thomas Marcotte- Heather Bentley- Ben Gouaux. Cannabis fumado para la espasticidad en la Esclerosis Múltiple: Un ensayo aleatorizado controlado con placebo. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394820>
 25. Michael R Haupts. Ute Essner&Mathias Maurer. Los beneficios informados por los pacientes del tratamiento con nabiximols en la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple superan las medidas convencionales. https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/nmt-2023-0040?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
 26. Massimiliano Pau, Micaela porta, Gabriella Spinicci, Jessica Frau, Lorena Lorefice, Giancarlo Coghe y Eleonora Cocco. Cambio en la función de las extremidades superiores en personas con esclerosis múltiple tratadas con nabiximols: un estudio piloto cinemático cuantitativo. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9842567>
 27. Shlomo Almog; Judith Aharon-Peretz; Simon Vulfsons; Miri Ogintz; Hadas Abalia; Tal Lupo; Yael Hayon y Elon Eisenberg. Farmaco-cinética, eficacia y seguridad de un nuevo inhalador de cannabis de dosis selectiva en pacientes con dolor crónico: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
 28. Sebastian Schimrigk; Martin Marziniak; Christine Neubauer; Eva Maria Kugler; Gudrun Werner y Dmitri Abramov-Sommariva. El Dronabinol es una opción de tratamiento Segura a largo plazo para pacientes con dolor neuropático.
 29. Libat Weizman; Lior Dayan; Silviu Brill; Hadas Nahman-Averbuch; Talma Hendler; Giris Jacob y Haggai Sharon. La analgesia con cannabis en el dolor neuropático crónico se asocia a una alteración de la conectividad cerebral.
 30. Brenden Tervo-Clemmens; William Schmitt; Grace Wheeler; Megan E.Cooke; Randi M.Schuster; Sarah Hickey; Gladys N. Pachas; A. Eden Evins y Jodi M. Gilman. Consumo de cannabis y calidad de sueño en la vida diaria: un estudio de diario electrónico de adultos que comienzan a consumir cannabis por problemas de salud.
 31. Gaith Androwis; Brian Sandroff; Peter Niewrzol; Farris Fakhoury; Glenn Wylie; Guang Yue; John DeLuca. Un ensayo piloto controlado aleatorizado de rehabilitación con ejercicio asistido por exoesqueleto robótico en la esclerosis múltiple.

32. Mark A. Ware; Tongtong Wang; Stan Shapiro; Jean-Paul Collet. Estudio de evaluación de la seguridad del cannabis para el tratamiento del dolor (COMPASS)