

# Los cannabinoides: una perspectiva en la esclerosis múltiple

## Cannabinoids: a perspective on multiple sclerosis

Marta Pérez Rodríguez

Grado en Enfermería. Escuela Universitaria de Osuna. Universidad de Sevilla

María Victoria Barbado-González

Doctor en Biología Celular y Patología. Departamento de Anatomía y Embriología Humana.  
Universidad de Sevilla. ORCID (0000-0002-2995-2799)

---

### Resumen:

El estudio del uso de los cannabinoides debido sus diferentes propiedades terapéuticas ha resultado un tema de interés en los últimos años, especialmente el uso de estos en la esclerosis múltiple. Los objetivos de este trabajo fueron revisar los conocimientos actuales del uso terapéutico de los cannabinoides en la esclerosis múltiple, así como encontrar evidencias de una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con cannabinoides y conocer avances científicos en el tratamiento con cannabinoides en la esclerosis múltiple. Para ello se han consultado diferentes bases de datos, entre ellas Pubmed, Epistemonikos, Cochrane library, Scopus y Dialnet. Los resultados mostraron una eficacia limitada de los cannabinoides en la espasticidad, el dolor neuropático y la disfunción neurogénica del trato urinario inferior, además se revisa la inmunomodulación de los cannabinoides en la esclerosis múltiple. Concluyendo que estos alivian la sintomatología de la esclerosis múltiple, debido a su eficacia moderada, la necesidad más de estudios de calidad a gran escala y el posible efecto inmunomodulador de los cannabinoides en la esclerosis múltiple.

**Palabras clave:** Cannabinoide; Esclerosis múltiple, Calidad de vida, Uso terapéutico.

### Abstract

The study of the use of cannabinoids, due to their different therapeutic properties, has been a topic of interest in recent years, especially their use in multiple sclerosis. The objectives of this article were to review the current knowledge of the therapeutic use of cannabinoids in multiple sclerosis, as well as to find evidence of an improvement in the quality of life of patients treated with cannabinoids and to learn about scientific advances in cannabinoid treatment in multiple sclerosis. For this goal, different databases have been consulted, including Pubmed, Epistemonikos, Cochrane library, Scopus and Dialnet. The results showed limited efficacy of cannabinoids in spasticity, neuropathic pain and neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, and the immunomodulation of cannabinoids

in multiple sclerosis is reviewed. Concluding that these relieve the symptoms of multiple sclerosis, due to their moderate effectiveness, the need for more large-scale quality studies and the possible immunomodulatory effect of cannabinoids in multiple sclerosis.

**Keywords:** Cannabinoid; Multiple sclerosis; Quality of life; Therapeutic use

## 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central (SNC) produciendo un daño disperso y multifocal dando como resultado un daño axonal (Kaminska et al, 2018). Se puede clasificar según su gravedad en EM benigna (EMB) o EM maligna (EMM) y según sus cursos clínicos en EM progresiva primaria (EMPP), la EM progresiva secundaria (EMSP), EM remitente-recidivante (EMRR) y EM recurrente progresiva (EMPR) (Kaminska et al, 2018).

Epidemiológicamente, la EM es una enfermedad incapacitante que afecta a 2,3 millones de personas y suele ser adquirida en adultos jóvenes, en torno a los 30 años, y es de mayor frecuencia en mujeres que en hombre (2:1). También cabe destacar que la prevalencia más alta se encuentra en la población de Estados Unidos y las más bajas en África subsahariana y Asia oriental (Doshi and Chataway, 2016).

Además, esta enfermedad representa un gran problema para la salud pública ya que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente, a nivel funcional y a nivel financiero, y estos costos van en aumento conforme la discapacidad va aumentando (Thompson et al 2018).

El cannabis es una planta usada a lo largo de la historia con diversos fines, desde su uso en fibras textiles hasta por sus propiedades medicinales, y de ella se extraen los fitocannabinoides (Kis et al, 2029). Pero, además, nuestro organismo produce sus propias sustancias cannabinoides, los llamados endocannabinoides. Por otro lado, los cannabinoides se pueden producir sintéticamente (Eagleston et al 2018).

En el campo de la clínica, existe una creciente investigación de los cannabinoides en los últimos años y este interés se vio catapultado por el aislamiento del (tetrahidrocannabinol) THC en la década de los 60's y por el descubrimiento del SEC y sus receptores en la década de los 90 (Kis et al, 2019).

A partir de estos sucesos y la posterior investigación de los cannabinoides se han realizado estudios que sugieren posibles aplicaciones para tratar muchas patologías y enfermedades entre ellas: dolor crónico, náuseas, espasticidad,

asma, malignidad, epilepsia, ansiedad, esclerosis múltiple y cáncer entre otras (Eagleston et al,2018).

## 2. JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA

La EM es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo (Thompson et al, 2018). Se trata de una enfermedad discapacitante que por tanto tiene un gran impacto socioeconómico (Doshi and Chataway, 2016).

Aunque en los últimos años se ha progresado en los tratamientos de la EM, las terapias actuales son limitadas y es ahí donde reside la importancia de encontrar nuevas terapias para combatir la enfermedad, sus síntomas y mejorar la calidad de vida de las personas con EM (Maayah et al, 2020).

Los estudios clínicos apuntan a que los cannabinoides mejoran algunos síntomas de la EM (Maayah et al, 2020). Es por ello por lo que en los últimos años con un mayor acceso a la marihuana medicinal la demanda de la investigación ha aumentado por lo que se ha comenzado a estudiar más esta área (Rice and Cameron, 2018). Sin embargo, hoy en día la investigación de los cannabinoides en la EM está en sus inicios y es crucial que se apoye la investigación de estos en esta área y muchas otras. Ya que la evidencia hoy es escasa y son necesarios estudios de alta calidad. (Rice and Cameron, 2018).

Por lo anterior expuesto, el conocimiento de la enfermedad, la atención y el cuidado de los pacientes, así como la sensibilización social, requieren una especial importancia en el campo de la enfermería/ profesionales sanitarios. (Borjabad, 2015).

## 3. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

### 3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La prevalencia mundial de la EM es de 50 a 300 por cada 100.000 personas por año por lo que se calcula que entre 2 y 3 millones de personas en el mundo padecen EM. Aunque es posible que exista una subestimación debido a que existen regiones en el mundo con elevada población como ocurre en China e India, de las cuales existe una relativa falta de datos (Thompson et al, 2018). El inicio de la enfermedad suele aparecer entre los 20 años y los 40 años, es decir en adultos jóvenes, aunque existe una mayor conciencia de la presencia en la infancia (Oh et al,2018).

Respecto a la distribución de la EM, su incidencia suele aumentar en minorías raciales y a medida que aumenta la distancia al ecuador siendo mayor en el norte de Europa y Estados Unidos. Tal como se muestra en la Figura 1 (Thompson et al,2018).

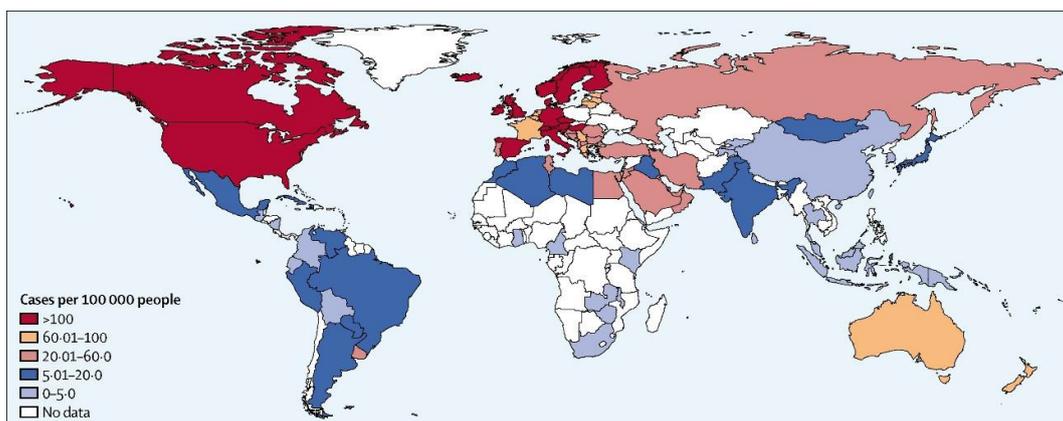


Figura 1 Prevalencia de la EM. Nota. Datos expresados en casos por cada 100.000 habitantes. Reproducida de "Prevalence of MS 2013:2,3 million" por Thompson et al, 201. Revista The Lancet. © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Por otro lado, la diferenciación de la incidencia entre sexos, la proporción de mujeres respecto a hombres ha aumentado notablemente debido a un aumento de la incidencia de la EM en las mujeres. (Thompson et al, 2018) Siendo estas proporción entre 2 y tres veces mayor y continúa aumentando en ciertas zonas del mundo. (Oh et al,2018)

La incidencia también se relaciona con la factores genéticos ya que las personas con familiares de primer grado con EM tienen entre 2-4% de probabilidad de desarrollarla respecto al 0,1% de probabilidades de la población general y la concordancia en gemelos monocigóticos es de 30%-50% (Reich et al, 2018).

La mortalidad en los pacientes con EM al contraponerse con la población general es más elevada, y la esperanza de vida disminuye unos 10 años aproximadamente. Esta disminución de la esperanza de vida se acentúa especialmente cuando existen comorbilidades como enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, diabetes, trastornos psiquiátricos y cáncer. (Oh et al, 2018)

Finalmente cabe aclarar en la resonancia magnética y las características clínicas de la encefalitis diseminada (DEM) y la EM son muy similares, dificultando la distinción entre ambas, por lo que también es posible que las tasas de EM actuales puedan estar alterada debido a ello (Howard et al, 2016).

### 3.2. ETIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El agente causal de la EM se desconoce actualmente. No obstante, se han descrito diferentes factores de riesgo entre los que se incluye factores genéticos y ambientales, los cuales interactúan entre sí de manera compleja, aunque esta interacción no se conoce al completo (Oh et al, 2018).

En consecuencia, los factores ambientales modificables en personas susceptibles genéticamente por el complejo mayor de histocompatibilidad, es presumible que ejerzan un papel en la aparición de la EM en el individuo (Oh et al, 2018). Estos factores de riesgo ambiental son, principalmente, la deficiencia de vitamina D, el tabaquismo, la dieta y la obesidad infantil. De ellos los principales serán el tabaquismo y el déficit de vitamina D el cual se relaciona con la poca exposición a la luz solar y en grupos de piel oscura a la producción natural disminuida a la luz solar (Thompson et al, 2018).

Respecto al tabaquismo, la probabilidad aumenta en función del aumento de la intensidad y la duración de su consumo, y suele afectar más a los hombres. La obesidad por otro lado, especialmente en los primeros años de vida, duplica el riesgo en mujeres y hombres, esto podría estar relacionado con unos niveles más bajos de vitamina D cuando existe obesidad. Por otro lado, los agentes infecciosos y su exposición a estos podrían afectar al riesgo de desarrollar una enfermedad involucrada con el sistema inmunológico, como es el caso de la EM. En concreto la infección del virus Epstein-Barr (mayor causante de la mononucleosis) en un adulto joven aumentaría el riesgo de desarrollar EM. (Thompson et al, 2018)

En cuanto a los factores genéticos, el hecho de que el riesgo de padecer EM disminuya al disminuir el grado de parentesco con una persona que padece EM y el hecho de que al aumentar la heredabilidad en las familias aumenta el riesgo de padecer EM, ratifican la evidencia de que los factores genéticos influyen en el desarrollo de la EM (Thompson et al, 2018).

Los individuos portadores del alelo HLA DRB1, localizado en el cromosoma 6 tienen el triple de posibilidades de desarrollar EM; ya que se ha demostrado que la región HLA está implicada en el curso de la mayoría de las enfermedades autoinmunes. (Thompson et al, 2018).

Además, en un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) de 2017 se identificó que locus HLA representa el 20-30% de la susceptibilidad genética en la esclerosis múltiple, 29 según se estima a partir de los valores de distribución de alelos HLA por descendencia en hermandades. (Thompson et al, 2018). En general, los datos de GWAS apoyan la idea arraigada de que la susceptibilidad a la esclerosis múltiple se ve afectada por la acción de variantes alélicas

de secuencias comunes (es decir, aquellas con una frecuencia de alelos de riesgo > 5%) en múltiples genes (Thompson et al, 2018). Estos datos en entre otros del GWAS nos dan una idea de la arquitectura genética de la EM y apuntan a la importancia del sistema inmunológico. Asimismo, se ha confirmado la interacción de los factores ambientales con los de loci de riesgo genético aumentando así el riesgo de desarrollar EM. (Thompson et al, 2018).

Estos factores genéticos y ambientales se cree que causan una desregulación inmunológica, lo que provoca un ataque inmunológico contra los antígenos del SNC (Garg and Smith, 2015)

### 3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se cree que la EM es un trastorno autoinmune, caracterizado por desmielinización, lesión axonal, pérdida axonal e inflamación del SNC, del cual se desconoce la especificidad antigénica de la respuesta inmune (Kamm et al, 2014).

El comienzo de la enfermedad aparece lesiones focales inflamatorias de la sustancia blanca, las cuales se denominan placas; que se caracterizan por pérdida axonal, desmielinización primaria y gliosis reactiva (Kamm et al, 2014).

Los linfocitos T autorreactivos activados fuera del SNC atraviesan la barrera hematoencefálica y son reactivados por las células presentadoras de antígenos locales. La secreción de citocinas proinflamatorias estimula las células microgliales y los astrocitos, recluta células inflamatorias adicionales e induce la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. Este proceso inflamatorio provoca finalmente daño tisular en la placa (Kamm et al, 2014). A pesar de ello, al mismo tiempo se está produciendo remielinización y se está reparando el tejido dañado, sin embargo, esta reparación es posible hasta cierto punto (Kamm et al, 2014).

También afecta a la corteza en la cual se observa desmielinización e inflamación cortical, seguido de neurodegeneración cortical, en la cual se incluye lesión neurítica, neuronal y oligodendroglial, produciéndose al final atrofia cortical (Kamm et al, 2014).

Respecto a la lesión axonal, existe un tema de debate respecto a ello ya que puede producirse desde la mielina al axón (modelo “de fuera hacia dentro”) o al contrario la lesión axonal provoca la desmielinización e inflamación (modelo “de dentro hacia afuera”), el debate reside en si uno de estos mecanismos inicia la patología de la EM o si ambos pueden sucederse a la vez (Kamm et al, 2014).

### 3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM presenta lesiones multifocales en el SNC, debidos a la interrupción de los haces mielinizados en el SNC localizadas en diferentes regiones como el cerebro, las vías visuales aferentes, el cerebelo, el tronco cefálico y la médula espinal. Esta amplia y variada distribución conduce a una gran variedad de signos y síntomas en la EM. La gravedad y el rango de estas están relacionadas con la extensión de las lesiones, así como la ubicación, la tasa de acumulación y la gravedad del daño tisular. Aun así, las manifestaciones y las lesiones reflejadas en la resonancia (MR) tendrán una correlación aproximada. Además, existen en la materia blanca y en la materia gris características patológicas que no son visibles en la RM (Lemus et al, 2017).

Los síntomas iniciales más habituales de la EM son: pérdida de visión monocular (neuritis óptica), alteración sensorial, debilidad o destreza disminuida en una o más extremidades, ataxia, inestabilidad de la marcha y visión doble (diplopía); conforme la EM sucede muchos individuos presentan sensibilidad al calor, fatiga y disfunción de la vejiga (Lemus et al, 2017).

Los síntomas adicionales reflejados en la tabla 1 son: debilidad o dolor facial, el signo de Lhermitte, espasmos tónicos breves y vértigo y otros signos paroxísticos, los cuales se piensa que representan descargas a lo largo de los axones desmielinizados. También aparecerán déficits cognitivos sobre todo en casos avanzados y engloban atención deficiente, pérdida de memoria, procesamientos lentos de información, dificultad en la resolución de problemas y para cambiar entre tareas cognitivas (Lemus et al, 2017)

Tabla 1  
*Manifestaciones clínicas EM*

<b>Manifestaciones clínicas de la EM</b>	
Visión	Pérdida visual, visión doble
Vestibulares	Vértigo, pérdida del equilibrio
Bulbares	Disartria, disfagia
Motoras	Debilidad, espasticidad, descoordinación, temblores
Anomalías sensoriales	Pérdida de sensibilidad, parestesia, disestesia, dolor neuropático.
Urinarias	Urgencia, aumento de la frecuencia, retención, vacilación, frecuentes infecciones en el tracto urinario.
Intestinales	Estreñimiento, urgencia fecal, incontinencia fecal.
Sexuales	Disminución de la libido, disfunción eréctil, anorgasmia

<b>Manifestaciones clínicas de la EM</b>	
Cognitivas	Falta de concentración o atención, pensamiento lento, pérdida de memoria, especialmente a corto plazo, disfunción ejecutiva.
Estado anímico	Depresión, ansiedad.
Fatiga	Fatiga hándicap: Mayor esfuerzo para realizar tareas rutinarias.  Fatiga motora: Disminución del rendimiento o la resistencia con un esfuerzo sostenido  Intolerancia al calor: Empeoramiento de los signos/ síntomas motores o sensitivos a medida que aumenta la temperatura corporal.  Fatiga sistémica: Lasitud persistente
Dolor	Dolor crónico neuropático, parestesias, disestesias, síntomas sensoriales paroxísticos, espasticidad, síntomas motores paroxísticos, dolor asociado a lesiones inflamatorias agudas e irritación de las meninges adyacentes, dolor mecánico de espalda o articulaciones por inmovilidad, fracturas por compresión.
Síndrome paroxístico	Convulsiones epilépticas, fenómenos motores o sensoriales paroxísticos no epilépticos

*Fuente: Elaboración propia modificada de Lemus et al, 2017*

### 3.5. DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El diagnóstico de la EM incluye evaluación clínica y/o radiológica de lesiones en el SNC que se encuentran diseminadas en el espacio (DIS) y en el tiempo (DIT). Antes de la resonancia magnética (RM), el diagnóstico de la existencia de DIS y DIT estaba basado en la existencia de dos recaídas en dos áreas diferentes del SNC, es decir, en los hallazgos clínicos exclusivamente (Oh et al, 2018).

Gracias a la RM, es posible un diagnóstico más temprano, ya que ayuda determinar la existencia de DIS y DIT, esto por tanto se traduce en un tratamiento más temprano (Oh et al, 2018). De hecho, con una única RM, la EM puede ser diagnosticada siempre y cuando cumpla los criterios de DIS y DIT a partir de la aparición de un síndrome clínicamente aislado (CIS) usando los criterios de McDonald (2010). Sin embargo, es importante señalar que estos son útiles exclusivamente en un contexto clínico apropiado. Concretamente, estos criterios solo deben aplicarse en pacientes con sintomatología de CIS. Además, cabe destacar que todos los diagnósticos alternativos deben tenerse en cuenta ya que la EM, es considerada un diagnóstico de exclusión (Oh et al, 2018).

**Resonancia magnética.** La RM detecta la desmielinización inflamatoria y los cambios en la barrera hematoencefálica (BHE) que ocurren en el desarrollo temprano. Por ello, desde el 2010 la RM ha sido la prueba clave a la hora de diagnosticar la EM cuando un individuo presenta una sintomatología compatible con esta; y cuando las RM se aplican con cuidado, una sola exploración puede ser suficiente para establecer el diagnóstico (Reich et al, 2018).

La RM también es fundamental en el desarrollo de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, ya que las nuevas lesiones son un orden de magnitud más frecuentes que las recaídas clínicas (Reich et al, 2018). La RM es especialmente útil para capturar la neurodegeneración en la EM, esta se detecta al medir el tamaño de la medula espinal o el cerebro. Cuando hay una "fracción parenquimatosa cerebral" anormalmente baja, esto es una medida del tamaño del cerebro en relación con la capacidad intracraneal, y puede servir como una evidencia indirecta de atrofia cerebral previa relacionada con la enfermedad (Reich et al, 2018).

En diferentes estudios fue observada la aparición de la atrofia del SNC antes incluso de la aparición de la clínica, por lo que esta atrofia podría servir complementando a los biomarcadores de lesiones y han comenzado a aparecer y diferentes ensayos clínicos que utiliza la atrofia como resultado primario. Estos estudios se han centrado en determinadas estructuras de materia gris como son el neocórtex y el tálamo (Reich et al, 2018).

**Sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR).** Hoy en día no hay ningún marcador inmunológico sanguíneo validado para el diagnóstico de la EM debido a que no tienen sensibilidad y la especificidad adecuadas; lo que posiblemente muestra la heterogeneidad de la EM (Reich et al, 2018).

Sin embargo, existen opciones prometedoras como la detección de marcadores en LCR y más concretamente la detección de las cadenas ligeras de neurofilamentos séricos, ya que son capaces de reflejar procesos patológicos axonales en el SNC. También, hay un creciente interés por varios tipos de moléculas de ARN no codificantes que pueden afectar a la expresión génica. Ahora bien, aún está por determinar si estos enfoques podrían ser válidos en personas. (Reich et al, 2018).

### 3.6. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los tratamientos de la EM se clasifican en 3 categorías: Manejo de recaídas agudas, tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) y tratamientos sintomáticos.

**Manejo de las recaídas agudas.** La dificultad de establecer un tratamiento reside en la capacidad de definir si se trata de una recaída o se trata de una exacerbación o fluctuación debida a una lesión desmielinizante existente. De igual manera la infección que haya podido causar tales alteraciones, como una infección del tracto urinario debe ser tratada (Doshi and Chataway, 2016).

En caso de sospecha, la RM con gadolinio podría ser de utilidad para mostrar las nuevas lesiones hasta 6 semanas después de la recaída (Doshi and Chataway, 2016). En base a la gravedad de la recaída, si fuera moderada o severa, se debe administrar metilprednisolona, un glucocorticoide, (500-1000mg en 3-5 días), esta puede ser administrada de manera intravenosa u oral, ya que en dosis altas (100mg en 3 días) se ha demostrado la efectividad de las dos vías de administración. La indicación se debe a que a pesar de que no modifican la enfermedad, acortan el tiempo de duración de la recaída (Doshi and Chataway, 2016).

Cuando la recaída tiene una progresión rápida o severa, se usa el intercambio de plasma ya sea solo o como coadyuvante. Además, también se complementa con fisioterapia, pero debe comenzarse el tratamiento desde temprano para así poder mejorar la recuperación (Doshi and Chataway, 2016).

**Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME).** En los últimos años ha habido un aumento de TME cuyo objetivo es llegar a un punto de “No Evidencia de la Actividad de la Enfermedad” (NEDA). A principio de los 90’s se disponían de dos TME autorizadas en Reino Unido: interferón y acetato de glatiramer. Sin embargo, se disponen hoy en día 11 terapias autorizadas (Doshi and Chataway, 2016).

**Tratamiento EMRR:** La elección del tratamiento es individual según la clínica, los beneficios versus riesgos, la vía de administración y los requisitos de monitoreo. En base a ello se escogerán una de estas opciones:

1. Inducción: Se usarán medicamentos de alta eficacia, a pesar de los efectos secundarios, en las etapas tempranas con el objetivo de evitar la acumulación de la discapacidad.
2. Escalada: Es más segura, pero se utiliza una terapia menos eficaz y se va modificando el tratamiento si hay un fracaso del tratamiento.

Por otro lado, los TME se dividen en los de eficacia moderada con una reducción en la tasa de recaída anualizada (ARR) del 30-50% (categoría 1: interferones  $\beta$ , acetato de glatiramer, teriflunamida, dimetilfumarato y fingolimod) y los de mayor eficacia con una reducción de la ARR de más del 50% (categoría 2: alemtuzumab y natalizumab) (Doshi and Chataway, 2016).

Respecto a los secundarios, el más grave ocurría con natalizumab donde la activación del virus John Cunningham (JCV) resultó en leuco-encefalopatía multifocal progresiva (LMP). JCV está presente en aproximadamente el 50% de la población. Las dinámicas de riesgo en el desarrollo de LMP ahora están bien definidas e incluyen el tratamiento con natalizumab durante más de 2 años y quimioterapia o inmunosupresión previa, lo que causa un riesgo de desarrollar LMP de 1 en 200 o más. Por lo que es necesario un monitoreo cercano cuando se administra este fármaco, también se ha observado, aunque más raramente con fingolimod, agentes orales y fimetilfumarato (Doshi and Chataway, 2016).

La recomendación general es comenzar el tratamiento lo antes posible cuando el paciente aún puede andar, respecto a detener el tratamiento deben de sopesarse los riesgos ya que se sugiere un mayor riesgo de recaída en el postparto (Doshi and Chataway, 2016).

Tratamiento CIS: No existen DMT con licencia para la EM progresiva. Sin embargo, en pacientes con EMSP que progresa rápidamente, se puede considerar el uso de mitoxantrona intravenosa, pero esto requiere una vigilancia estrecha de los efectos secundarios. La terapia pulsada con metilprednisolona intravenosa se puede considerar en EMSP, pero nuevamente faltan datos a largo plazo (Doshi and Chataway, 2016).

**Tratamiento sintomático.** Los individuos que con EM sufren una serie de síntomas que pueden llegar a ser incapacitantes y no todos ellos tienen terapias efectivas. Es por ello por lo que James Lind Alliance Priority Setting Partnership junto con la Sociedad de EM de Reino Unido ha destacado que una de las 10 principales prioridades es encontrar qué tratamientos son efectivos para mejorar la cognición en personas con EM, debido a que tienen un impacto socioeconómico demoledor en esta población joven (Doshi and Chataway, 2016).

Actualmente existe tratamiento farmacológico y no farmacológico y como se muestra en la tabla este sería el tratamiento indicado según la sintomatología (Figura 2). En conclusión, el objetivo es tratar las causas subyacentes y seguir este tratamiento hasta que se produzca un alivio de este síntoma (Doshi and Chataway, 2016).

Symptom	Treatments
Fatigue	Modafinil, amantadine, stimulants, SSRIs
Depression	SSRIs, SNRIs, bupropion, psychotherapy
Walking difficulty	Dalfampridine (Ampyra) is an oral agent that was approved on 1/22/2010 to help MS patients with walking. It helped about 40% of patients walk 25% faster than baseline, physical therapy, or mobility aids.
Nystagmus	Baclofen, clonazepam, gabapentin, memantine
Spasticity	Baclofen (either orally or via intrathecal pumps), Zanaflex, benzodiazepines, botulinum toxin.
Bladder dysfunction	Oxybutynin, terazosin, desmopressin, intravesicular botulinum toxin type A, self-catheterization
Pain or paresthesias	NSAIDs, anticonvulsants, antidepressants, surgery for trigeminal neuralgia
Tremor	Anticonvulsants, propranolol, clonazepam, deep brain stimulation
Pseudobulbar palsy	Dextromethorphan or quinidine (Nuedexta)
Sexual dysfunction	Phosphodiesterase 5 inhibitors (Sildenafil)

*Abbreviations:* NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs, SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, selective norepinephrine reuptake inhibitors.

Figura 2 Tratamiento sintomático EM. Reproducida de "Suggested symptomatic treatments in MS" por Doshi and Chataway, 2016. © Royal College of Physicians 2016. All rights reserved.

### 3.7. CANNABINOIDES Y SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Ya en la antigüedad, los cannabinoides se utilizaban con fines terapéuticos, recreativos y en la producción textil (Kis et al, 2019). Los cannabinoides constituyen un grupo de compuestos presentes en la resina de hojas y en las flores de la planta Cannabis (Kis et al, 2019).

El género de plantas Cannabis presenta 3 especies principales: C. Sativa, C. indica y C. ruderalis (Pellati et al, 2018). La planta Cannabis contiene unos 400 compuestos químicos diferentes, de los cuales aproximadamente 60 son cannabinoides (Moreno, 2012). Desde el punto de vista químico, los cannabinoides son compuestos terpenofenólicos (Pellati et al., 2018).

Se diferencian tres tipos de cannabinoides según su procedencia: endocannabinoides - producidos por el organismo-, fitocannabinoides -de origen vegetal y cannabinoides sintéticos (Dariš et al, 2019).

Los fitocannabinoides más conocidos y abundantes son el tetrahidrocannabinol (THC), que tiene propiedades psicoactivas, y el cannabidiol (CBD) que apenas posee actividad psicotrópica. (Pellati et al., 2018). Y los endocannabinoides más abundantes en el organismo son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Pellati et al., 2018).

Tres fechas marcan el conocimiento de los aspectos terapéuticos del cannabis. Se trata de 1964 con el aislamiento del tetrahidrocannabinol (THC) -realizado por el Dr. Mechoulam-, 1990 con el descubrimiento de los receptores cannabinoides en el cerebro y 1994 con el descubrimiento del ligando endógeno natural, la anandamida (Isorna, 2017). Así queda definido el sistema endocannabinoide (SEC), como el sistema de modulación del organismo formado

por los endocannabinoides, sus receptores CB1 y CB2, y las enzimas encargadas de su síntesis y degradación (Dariš et al, 2019).

El efecto farmacológico de los cannabinoides tiene lugar por la interacción de éstos con los receptores de membrana CB1 y CB2, activándolo y desencadenando la respuesta fisiológica. El receptor CB1 se distribuye ampliamente en el SNC, mientras que CB2 se localiza a nivel del sistema inmune, lo cual explica sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias (Pellati et al., 2018). Por ello, los cannabinoides se ha erigido como prometedores candidatos en el tratamiento de diferentes trastornos neuroinflamatorios (Pellati et al., 2018).

Entre los cannabinoides no psicoactivos, el CBD es de interés clínico por sus propiedades antioxidante, antiinflamatoria, antibiótica, neuroprotectora, ansiolítica y anticonvulsivante (Pellati et al., 2018). Estas propiedades han permitido el estudio de sus efectos en diferentes patologías como el cáncer, artritis, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas y trastornos autoinmunes como la esclerosis múltiple (Pellati et al., 2018).

Además, se ha demostrado la capacidad del CBD de antagonizar al THC, regulando algunos de los efectos adversos del THC como taquicardia o ansiedad (Pellati et al., 2018).

Aunque actualmente se conocen muchos de los mecanismos de señalización celular implicados en la actividad inmune antiinflamatoria del SEC, todavía quedan por identificar y describir otros procesos sobre el control regulador del SEC (Pellati et al., 2018).

### 3.8. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES

Los estudios de investigación han arrojado numerosas evidencias de la estrecha relación entre el SEC y sistema inmune. Tanto endocannabinoides como receptores CB1 y CB2 han sido identificados en diferentes células del sistema inmune como monocitos, macrófagos, basófilos, linfocitos y células dendríticas, reforzando el papel del SEC en los procesos de regulación de la inflamación (Jean-Gilles et al., 2015; Pellati et al., 2018).

La anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) son los principales endocannabinoides con actividad inmunomoduladora. Ejercen su acción a través de la activación de receptores CB2, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (figura 1) como TFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-8 y IL10 (Pellati et al., 2018).

Por ello se ha estudiado su implicación en diferentes trastornos inmunes como la esclerosis múltiple. Otros desórdenes en los cuales se ha estudiado

por su efecto inmunomodulador son el párkinson, dermatitis, psoriasis, y tumores (Dariš et al, 2019).

Se han realizado estudios de su efecto antitumoral, ya que los cannabinoides influyen en vías de señalización y procesos esenciales los cuales son decisivos en el desarrollo de tumores como la detención del ciclo celular, promover la apoptosis e inhibir la proliferación, la migración y la angiogénesis en las células tumorales (Dariš et al, 2019).

### 3.9. CANNABINOIDES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Existe evidencia del papel inmunomodulador del cannabis, así como sus ingredientes activos; también se demostrado que la desregulación del SEC podría tener que ver con la progresión o incluso la aparición de la sintomatología de la EM. Por ello, tratamientos que modulen el SEC podrían ser potenciales para la EM (Gonçalves and Dutra, 2019).

Este enfoque podría ser una estrategia nueva y prometedora, para el control y la progresión de la EM, como manifiestan recientes ensayos preclínicos realizados en animales (Manera and Bertini, 2021).

El mecanismo por el que los cannabinoides alivian los síntomas de la EM sería mediante la activación el CB1. Además, el aumento de los niveles de endocannabinoides podría producir una mejora de la espasticidad. Finalmente cabe destacar que el CB1R y/o CB2R mediarían el apoyo trófico y metabólico de las neuronas y, por tanto, reducen la excitotoxicidad y estimulan la neuroprotección (Manera and Bertini, 2021).

Por otro lado, aunque se han producido progresos en los tratamientos sintomatológicos de la EM, las terapias actuales siguen siendo limitadas por lo que la búsqueda de nuevas terapias para el dolor asociado a la EM, entre otros síntomas son de vital importancia (Maayah et al, 2020).

La eficacia de los cannabinoides ha sido estudiada en diferentes ensayos, entre ellos el ensayo CUPID en él se estudió la eficacia del THC oral purificado (dronabidiol) y no se mostró ningún efecto beneficioso sobre la progresión de la EM, ni ninguna mejora significativa en la intensidad del dolor, lo que podría indicar que el THC oral purificado no es eficaz ni en el tratamiento de la EM, ni en el tratamiento del dolor neuropático de esta (Maayah et al, 2020).

Sin embargo, el Sativex; un spray bucal que contiene un extracto de cannabis de espectro completo con 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD / 100µL, además de otros cannabinoides y terpenos en una solución aromatizada de agua

y etanol, ha sido usado en muchos países entre ellos España para el tratamiento de la espasticidad, el dolor neuropático y otros síntomas de la EM. Este spray evita los problemas de la administración por vía oral, ya que accede rápidamente a la circulación con una rápida concentración plasmática, al acceder a través de la cavidad bucal (Maayah et al, 2020).

También se han realizado varios ensayos con Sativex en individuos con EM y mostraron reducción del dolor, del trastorno de la vejiga, mejor calidad del sueño y una reducción de la rigidez muscular y la espasticidad (Maayah et al, 2020).

Además, mejoró los síntomas de la EM resistente cuando se administró como coadyuvante a un tratamiento de la sintomatología de la EM (Maayah et al, 2020).

Respecto a los efectos secundarios, los estudios respaldan la seguridad y la eficacia del Sativex, ya que se presentaron efectos secundarios menores como somnolencia, mareos, confusión, fatiga, sequedad de boca, parches de mucosa bucal blancos y rojos y náuseas (Maayah et al, 2020).

El efecto antiinflamatorio de Sativex podría explicarse debido al efecto periférico en las células inflamatorias e inmunes y fue confirmado por una inhibición significativa del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) inducido por lipopolisacáridos (LPS) en células mononucleares de sangre periférica obtenidas de pacientes con EM (Maayah et al, 2020).

Otro fármaco que fue estudiado fue el Cannador, se probó la eficacia de este respecto el dolor y la espasticidad en pacientes con EM y se mostró una mejora en la espasticidad, los espasmos, el dolor y la calidad del sueño (Maayah et al, 2020).

El MUSEC fue un ensayo respecto a la EM y el extracto de cannabis en el que este resultó ser un posible tratamiento para la espasticidad y el dolor en la EM (Maayah et al, 2020).

Finalmente, el Epidiolex el cual es una formulación de aceite de CBD derivado de plantas purificado, no ha sido muy investigado, no obstante, las investigaciones actuales apuntarían a que el CBD derivado de las plantas podría reducir la inflamación en la EM y aliviar el dolor neuropático. Esta opción tendría la ventaja de que no evidencia riesgo de abuso en humano y a pesar de poder tener efectos secundarios estos serían menores tales como disminución del apetito, fatiga, diarrea y somnolencia (Maayah et al, 2020).

### 3.10. EFECTOS ADVERSOS DE LOS CANNABINOIDES

Los efectos secundarios como psicosis, alucinaciones la euforia y la relajación inicialmente, y depresión más adelante, debidos al consumo de cannabis, limitan el uso clínico de este (Fraguas-Sánchez and Torres- Suárez, 2018).

Sin embargo, si bien es cierto que existe una clara diferencia entre la tasa de efectos adversos en personas tratadas con cannabis versus a los pacientes tratados con placebos, estos efectos no se documentan efectos secundarios graves, sino que se han considerado leves o moderados; entre estos efectos suelen ser frecuentes sequedad bucal, mareos, cansancio y trastornos gastrointestinales (Fraguas-Sánchez and Torres-Suárez, 2018).

Cabe destacar que el tipo y la incidencia de efectos secundarios entre los consumidores de cannabis y los cannabinoides aislados no presentan diferencias importantes (Fraguas- Sánchez and Torres-Suárez, 2018).

Si es cierto que el consumo de cannabis puede producir adicción y si su consumo es muy prolongado en el tiempo produce dependencia y tolerancia; pero los síntomas de abstinencia suelen ser: diarrea, hiperhidrosis, insomnio, irritabilidad y alteraciones de la frecuencia cardíaca; es decir, no son tan graves como en otras drogas como el alcohol (Fraguas- Sánchez and Torres-Suárez, 2018).

### 3.11. MARCO LEGAL Y ÉTICO DE LOS CANNABINOIDES

Los cannabinoides están sujetos a fiscalización internacional, sin embargo, según el país las medidas de control varían, es decir los delitos de su consumo y posesión difieren. En EE.UU. esta permitido el consumo del cannabis medicinal en 29 estados y el uso recreativo de estos está permitido en 7 estados. En Canadá, desde 2018 el uso medicinal y recreativo está autorizado (Papaseit et al, 2019).

Respecto a la UE la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo regula la normativa permitió que los medicamentos a base de cannabinoides estuvieran disponibles en todos los estados miembros, siempre que estén permitidos por la legislación nacional (Dariš et al, 2019).

Sin embargo, el uso terapéutico es legal en Alemania, Italia y Países Bajos, aunque, existen iniciativas en otros países para su aprobación (Papaseit et al, 2019).

En Reino Unido, las drogas sin valor médico y tienen un riesgo alto de uso indebido se encuentran en la Lista 1 del Abuso de Drogas, por lo no se recetan y es necesaria una licencia para su investigación. En 2018 se permitió la prescripción de los productos a base de cannabis, debido a que pasaron a la Lista 2 desde la Lista

1. Aunque los cannabinoides sintéticos no medicinales, se mantuvieron en la Lista 1 (Freeman et al, 2019).

En Sudamérica, Uruguay es el único país en el que el cannabis medicinal está autorizado, pero existen países como Argentina entre otros, que están camino de su aprobación (Papaseit et al, 2019).

España el consumo de cannabis se considera delito solo en la vía pública, en Cataluña, ha sido aprobada una nueva ley de Iniciativa Legislativa Popular. Esta ley regula el cultivo, las organizaciones de consumidores y transporte de cannabis por los clubes. Otras comunidades han iniciado procesos para la utilización terapéutica del cannabis (Papaseit et al, 2019).

Debido al incremento de estudios en los últimos años que revelan el potencial terapéutico y médico de los cannabinoides cada vez es más necesario cambiar la legislación de estos, para su cultivo, uso y comercialización (Dariš et al, 2019) Es por ello por lo que la OMS ha propuesto la reprogramación del cannabis a nivel internacional debido a sus aplicaciones medicinales (Freeman et al, 2019).

#### 4. OBJETIVOS

1. Revisar el conocimiento actual sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides en la esclerosis múltiple.
2. Encontrar evidencias de la mejora de la calidad de vida en pacientes tratados con cannabinoides.
3. Conocer los avances científicos sobre la innovación en el tratamiento de los cannabinoides en la EM.

#### 5. METODOLOGÍA

##### *Cronograma*

La distribución temporal de las actividades realizadas para la elaboración de este trabajo se organizó en la tabla que aparecen a continuación:

Tabla 2. Cronograma

Actividades	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Elección de tutor										
Elección De Tema Y planificación del trabajo										
Búsqueda y selección de artículos										
Elaboración de la introducción										
Elaboración de la metodología										
Elaboración de los resultados										
Elaboración de la discusión										
Elaboracion conclusiones Finales										
Revision Global										
Depósito del trabajo										
Preparacion de la exposicion oral										

Fuente: Elaboración propia

### **Preparación de la metodología**

Antes de comenzar la búsqueda y selección de artículos para la revisión se realizó una recopilación de documentación sobre la adecuada realización de la metodología para realizar Revisiones Sistemáticas de Literatura (RSL) contextualizado en la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Además, se revisaron términos esenciales para una la métrica de calidad y rigor metodológico. Como son: peer-review, impact factor, quartile, Digital Object Identifier (DOI), International Standard Serial Number (ISSN), International Standard Book Number (ISBN), PubMed identifier (PMID), Journal Citation Report (JCR) y SC imago Journal Rank (SJR).

Para alcanzar rigor y calidad en este trabajo se consultaron documentos como el manual Cochrane, entre otros manuales y artículos relacionados con la metodología. Aplicando así los criterios y consideraciones metodológicas pautadas en las RSL teniendo siempre en cuenta la normativa indicada por la Escuela Universitaria de Osuna.

### **Formulación de la pregunta de estudio**

En base a la literatura consultada sobre la elaboración de RLS (Cochrane.org; Donis, 2013; Aguilera, 2014; Vidal et al., 2015), el tema de estudio debe verse contextualizado por la pregunta de investigación.

Por lo cual, esta pregunta se realizó basándonos en la fórmula PICO, que nos permite estructurar la pregunta de investigación basándonos en los elementos relacionados con el problema de investigación.

Estos elementos son: población, la intervención, la comparación y Outcomes - resultados.

Tabla 3  
Tabla PICO

PACIENTE/POBLACIÓN	Individuos con Esclerosis Múltiple
INTERVENCIÓN	Tratamientos con cannabinoides
COMPARACIÓN/ CONTROL	No hay comparación ni control
RESULTADOS	Eficiencia
STUDY DESING	Qualitative Research

Fuente: Elaboración propia. Adaptado de Methley et al., 2014

Con relación al tema que aborda nuestro trabajo, nos formulamos las siguientes preguntas de investigación: ¿Son los cannabinoides un tratamiento efectivo y económico en la Esclerosis Múltiple?

Siguiendo con las pautas establecidas para la elaboración de una RS, el título de la revisión debe definir brevemente, en el escenario más básico, la intervención revisada y el problema al cual se dirige la intervención. Por ello, el título del presente trabajo se formuló como “Los cannabinoides: una nueva perspectiva en la Esclerosis Múltiple”

### **Estrategia de búsqueda**

Con el objetivo de evitar la susceptibilidad al sesgo basadas en el criterio del revisor y la falta de integración informativa. La estrategia de búsqueda bibliográfica fu estructurada y organizada, basada en los requisitos de la RSL, propias de la MBE. De esta forma, es posible la reproducibilidad y trazabilidad de la documentación obtenida a cualquier individuo que quiera disponer de la información presente en este trabajo.

### **Fuentes consultadas**

Tabla 4. Bases De Datos Consultadas

<b>BASES DE DATOS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
PUBMED/MEDLINE	Base de datos de bibliografía científica y biomédica de la biblioteca nacional de Medicina (NCBI) de los EEUU, la cual asigna a cada artículo un identificador conocido como PMID (PubMed Identifier). Es la base de datos de referencia en el campo de la investigación tanto básica como clínica.
COCHRANE LIBRARY	Biblioteca de medicina y salud basadas en evidencia, y en datos procedentes de la investigación. Constituye el recurso bibliográfico más importante en términos de calidez científica y evidencia clínica. Incluye diferentes bases de datos: de revisiones sistemáticas, de efectividad, de metodología y un registro de ensayos controlados.
SCOPUS	Base de datos de bibliografía multidisciplinar de resúmenes y citas de revistas científicas. Está editada por Elsevier, la mayor editorial de literatura científica y médica, lo cual avala la fiabilidad de esta base de datos.
DIALNET	Dialnet es uno de los mayores portales bibliográficos del mundo, cuyo principal cometido es dar mayor visibilidad a la literatura científica hispana. Centrado, fundamentalmente en los ámbitos de las Ciencias Humanas, Jurídicas y Sociales, Dialnet se constituye como una herramienta fundamental para la búsqueda de información de calidad.
EPISTEMONIKOS	Base de datos de revisiones sistemáticas de evidencia en salud relevantes para la toma de decisiones en salud.

Fuente: Elaboración propia

**Descriptores de búsqueda**

Se utilizaron los descriptores: “MULTIPLE SCLEROSIS”, “CANNABINOIDS”, “TREATMENT”, “MENTAL”, “CANCER”, “EPILEPSY”, “NAUSEA” y “PARKINSON”. En español los descriptores utilizados han sido: “ESCLEROSIS MÚLTIPLE”, “CANNABINOIDES”, “TRATAMIENTO”, “MENTAL”, “CANCER”, “EPILEPSIA” y “PARKINSON”

Los operadores booleanos utilizados para enlazar los descriptores han sido: “AND”, “NOT”.

Tabla 5  
*Descriptores utilizados*

THESAURUS	DESCRIPTORES
MeSH	multiple sclerosis, cannabinoids, treatment, mental, cancer, epilepsy, nausea, Parkinson
DeCS	esclerosis múltiple, cannabinoides, tratamiento, mental, cancer, epilepsia y Parkinson

*Fuentes: Elaboración propia*

En base a los descriptores utilizados se realizaron las siguientes búsquedas en las diferentes bases de datos y en la tabla 6 se muestra los artículos considerados válidos de cada una.

Tabla 6  
 Artículos válidos.

	DESCRIPTORES	POTEN- CIALES	VÁLIDOS
PUBMED/MEDLINE	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	33	5
COCHRANE LIBRARY	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	24	1
SCOPUS	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT cancer	21	0
DIALNET	sclerosis multiple AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	17	0
EPISTEMONIKOS	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	10	3
TOTAL	Procedentes de Bases de Datos	9	

Fuente: Elaboración propia

### **Selección de la búsqueda bibliográfica**

Los criterios de elegibilidad y reprobación para la búsqueda se basan en las características estructurales, ya que estas nos van a dar pistas de la fiabilidad del documento, la vigencia y lo accesible que es la información. Estos criterios se verán reflejados en la siguiente tabla:

Tabla 7  
 Criterios de elegibilidad/ reprobación

ELEGIBILIDAD	Vigencia de los últimos 5 años Publicaciones indexadas Idioma inglés y español Descriptores en título y/o resumen Autoría declarada Estudios realizados en humanos
REPROBACIÓN	-información anónima -información no datada -webs dudosas y comerciales -sin acceso a texto completo -casos clínicos -literatura gris

Fuente: Elaboración propia

### ***Elección del contenido / de la información***

Una vez realizado el primer cribado se realizó un segundo proceso de cribado, según el contenido informativo del documento no en función de su estructura. Por ello se leerá y se realizará un análisis crítico del resumen o del texto, y en base a ellos se establecen los siguientes criterios:

### ***Criterios de inclusión***

Los criterios de inclusión escogidos se escogieron al igual que la pregunta de investigación en función del método PICO, estos criterios se verán reflejados en la siguiente tabla.

Tabla 8  
 Criterios de inclusión

PACIENTE/POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	CONTROL / COMPARACIÓN	RESULTADO
Individuos con Esclerosis Múltiple	Qualitative Research	No hay comparación ni control	Eficiencia

Fuente: Elaboración propia

### ***Criterios de exclusión***

Los criterios de exclusión se basarán esencialmente en la relevancia de la información para este trabajo y en los indicios de ausencia de evaluación de los documentos. Por lo tanto, estos serán:

- Estudios cuantitativos con análisis estadísticos que establezcan un intervalo de confianza menor del 95%,
- Estudios con un tamaño muestral bajo, y, por tanto, no representativos de otras poblaciones
- Ausencia implícita de conflict of interest statement, por lo que la información no se puede considerar objetiva,
- Publicaciones de contenido no relevante o información prescindible para nuestro trabajo,
- Estudios con discusiones insuficientes, presentación de datos deficiente y descripciones poco claras de los métodos y protocolos aplicados.

### ***Evaluación de la calidad y de la evidencia***

Finalmente se realizó una última selección de los artículos filtrando aquellos con evidencia científica. Esta evidencia presentada en las publicaciones se evaluará en base a la calidad metodológica de estas. Se utilizarán una serie de escalas y rubricas con este fin.

Se utilizaron las rúbricas CASP (Critical Skills Appraisal Programme) para evaluar la calidad de las publicaciones; estas fueron elegidas debido a la sencillez en el manejo y a el hecho de que podemos utilizar en información cualitativa y cuantitativa. La rubricas como se muestra en el ANEXO I valoran el estudios según el diseño de este, el rigor, la exhaustividad metodológica y las características poblacionales.

Cada concepto de las matrices CAPS tiene tres respuestas posibles: si, no procede y no. (Yes, Can't Tell, No). Este método fue normalizado por la escala GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). En ella se clasifican cuatro niveles de evidencia: Alto, moderado, bajo y muy bajo, de esta forma cuando se alcanza o supera un 50% de "Yes" se establece un nivel moderado o alto, por lo que el nivel de evidencia del estudio es aceptable.

Tras esta evaluación de calidad ningún artículo fue descartado ya que todos mostraron un nivel de evidencia moderado o alto (igual o mayor que 3).

Tabla 9  
Evaluación de calidad de los artículos.

Identificación del registro	Tipo de publicación	Escala de Evaluación	Puntuación obtenida	Nivel de evidencia
Amerongen et al; 2017	Ensayo controlado aleatorizado	CASP	9/11	Alta
Schimrigk et al; 2017	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, fase 3	CASP	10/11	Alta
Paolicelli et al; 2017	Estudio observacional	CASP	7/11	Moderada
Santoro et al; 2017	Ensayo clínico controlado	CASP	8/11	Moderada
Vecchio et al, 2020	Ensayo clínico	CASP	9/11	Alta
(Zetl et al, 2016)	Revisión sistemática	CASP	9/10	Alto
(Furguele et al, 2021)	Revisión sistemática	CASP	7/10	Moderada
(Torres-Moreno et al, 2018)	Revisión sistemática Metaanálisis	CASP	10/10	Significativa/ Alto
Abo Youssef et al., 2017	Revisión sistemática Metaanálisis	CASP	9/10	Alto

Fuente: Elaboración propia

### **Registros complementarios de búsqueda**

Aparte de la búsqueda centrada en los estudios para revisión y análisis, se buscó información complementaria con el objetivo de contextualizar el tema de estudios y el planteamiento de la estrategia metodológica seguida en este trabajo.

En este caso no se realizó una estrategia de búsqueda tan exhaustiva como la utilizada para escoger los documentos de análisis. Para obtener una visión panorámica del tema de estudio, se amplió el marco temporal a 10 años, realizando así consultas de antecedentes, definiciones y conceptos reflejados en la lectura de los artículos.

Respecto a los criterio de elegibilidad e inclusión se ampliaron, pero siempre manteniendo las pautas relacionadas con la relevancia y la fiabilidad de las fuentes de información.

## 6. RESULTADOS

### Flujograma

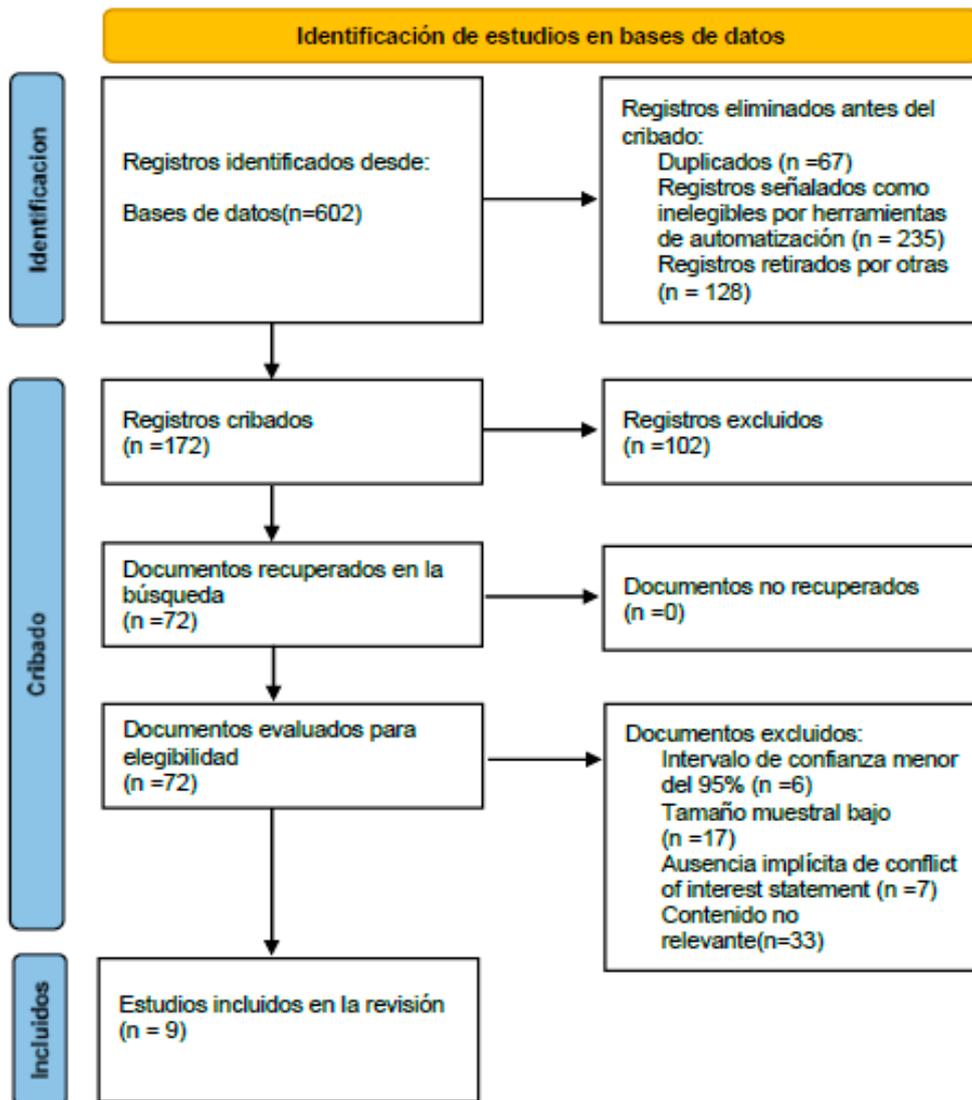
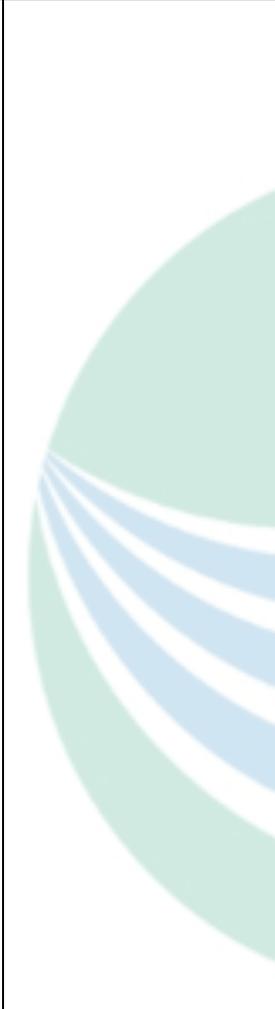


Figura 3 Flujograma. Adaptado de diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas (traducida del original por Rafael Bravo)

**Categorización temática.**

Tabla 10  
*Categorización temática*

IDENTIFICACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVOS	METODOLOGÍA E INTERVENCIÓN	RESULTADOS Y CONCLUSIONES
<p>Autor/es: Amerongen et al.2017.</p> <p>Título: Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of <math>\Delta</math>9- tetrahydrocannabinol in Patients with Progressive Multiple Sclerosis</p>	<p>Evaluar la eficacia de una formulación oral de <math>\Delta</math>9- tetrahydrocannabinol (ECP002A) en pacientes con esclerosis múltiple progresiva (EM).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes con EM progresiva</li> <li>- Formulación de <math>\Delta</math>9- tetrahydrocannabinol oral de ECP002A.</li> <li>-Dosificación: 3,5-16 mg/día</li> </ul>	<p>-Se evaluaron 24 pacientes.</p> <p>- Espasticidad subjetiva y el dolor medidos con la escala NRS repetidamente durante las visitas de tratamiento en las semanas 0, 2 y 4 mejoró después de 2 y 4 semanas de tratamiento</p>

<p>Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>NL34443.029.10.</p>		<p>-Criterios de valoración de la eficacia: relación entre la amplitud máxima del reflejo de Hoffmann y la respuesta M máxima, registrada sobre el músculo sóleo después de la estimulación electrofisiológica del nervio poplíteo, escala NRS, escala MAS, cuestionario de dolor de McGill, EDSS y relación H/M.</p> <p>-Criterios de valoración de los efectos secundarios: Escala EVA, inestabilidad postural, además de una prueba para evaluar la percepción visual, la atención y la memoria de trabajo, la Prueba de Sustitución de Dígitos de Símbolo,30 y frecuencia cardíaca</p> <p>-Intervalo de seguimiento: La fase cruzada de provocación constó de 2 visitas con un tiempo de descanso de 7- 14 díaS, y la fase de tratamiento constó de 4 semanas</p>	<p>No se observó un efecto de tratamiento significativo para las medidas objetivas de espasticidad: relación H / M y escala de Ashworth.</p> <p>En total, se registraron 200 eventos adversos, la mayoría de los cuales se clasificaron como leves</p> <p>-Conclusión: Este estudio encontró que la formulación actual de ECP002A ejerce un efecto similar sobre la espasticidad y el dolor que otras formulaciones de Δ9-THC que fue detectable después de 2 semanas de tratamiento y fue bien tolerado en la población objetivo. Según nuestras observaciones y otras, la espasticidad y el dolor parecen estar influenciados por la espasticidad y el dolor parece estar influenciado por el Δ9-THC a través de la modulación de la percepción de la espasticidad en un nivel superior del sistema nervioso central en lugar de la espasticidad muscular electrofisiológica en sí. En consecuencia, ECP002A puede tener un papel en el tratamiento sintomático de la espasticidad y el dolor en la EM.</p>
--	--	---	---

<p>Autor/es: Schimrigk et al. 2017.</p> <p>Título: Dronabinol Is a Safe Long- Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients</p> <p>Ensayo clínico randomizado, doble ciego, fase 3.</p> <p>NCT00959218</p>	<p>Mostrar la relación beneficio-riesgo positiva del dronabinol en pacientes con dolor neuropático (DN).</p>	<p>-Pacientes con EM con DN</p> <p>-Dronabinol</p> <p>- La dosis se incrementó cada 5 días en 2,5 mg para alcanzar una dosis diaria de entre 7,5 y 15,0 mg.</p> <p>-Criterios de valoración: escala NRS de 11 puntos para la intensidad del dolor, la seguridad se evaluó sobre la base de reacciones adversas (RA), signos de dependencia y abuso.</p> <p>-Intervalo de seguimiento: 119 semanas</p>	<p>-Se incluyeron 240 pacientes</p> <p>-El criterio de valoración principal "cambio medio de la intensidad del dolor desde el inicio hasta la media de las semanas 1-16" comparado entre dronabinol y placebo.</p> <p>-La reducción del dolor fue clínicamente relevante, se redujo un 30% el DN en los paciente que tomaron dronabinol y un 27% los que tomaron placebo, por lo que no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.</p> <p>-Durante el periodo de doble ciego y el periodo abierto un 92,9% de los pacientes experimentaron algún efecto adverso, sin embargo, los efectos adversos graves fueron raros.</p> <p>- La proporción de pacientes afectados por reacciones adversas disminuyó al 26% durante el seguimiento a largo plazo.</p> <p>-No se mostraron signos de abuso de drogas, y solo 1 paciente mostró signos leves de dependencia de drogas.</p> <p>-Conclusión: El dronabinol demostró un potencial terapéutico duradero, buena tolerabilidad y un perfil de seguridad favorable; sin embargo, la eficacia del tratamiento frente al placebo está pendiente.</p>
--	--	---	--

<p>Autor/es: Paolicelli et al. 2015.</p> <p>Título: Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real- Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients</p> <p>Estudio observacional</p>	<p>El tratamiento con spray de THC / CBD parece una herramienta válida, segura y bien tolerada en nuestro entorno de la vida real para el manejo de la espasticidad, siendo al mismo tiempo una terapia eficaz en el dolor refractario al tratamiento y las disfunciones de la vejiga.</p>	<p>-Pacientes con EM.</p> <p>-Spray de THC / CBD.</p> <p>-Dosificación: 6,5 ± 1,6 pulverizaciones por día</p> <p>-Escala de valoración: Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), escala de calificación numérica (NRS), el Índice de deambulación (AI) y prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (T25FW)</p> <p>-Intervalo de seguimiento: 40 ± 28 semanas</p>	<p>-Se incluyeron 102 pacientes.</p> <p>-Se valoraron al inicio del tratamiento y cada 3 meses los resultados de las escalas de valoración utilizadas.</p> <p>-A las 4 semanas si no existía una mejora de la espasticidad den al menos un 20% según la escala NRS, se canceló el tratamiento.</p> <p>- La reducción media de la puntuación de espasticidad NRS fue de 2,5 ± 1,2 puntos.</p> <p>-Los pacientes analizados por dolor y trastornos de la vejiga, observamos una mejora con la administración de spray de THC / CBD</p> <p>-Se observaron efectos adversos en un 40,2% de los pacientes.</p> <p>-Conclusión: El tratamiento con spray de THC / CBD parece ser una respuesta válida a algunas de las necesidades insatisfechas de los pacientes con EM, como la espasticidad y otros síntomas refractarios al tratamiento</p>
---	--	---	---

<p>Autor/es: Santoro et al. 2017.</p> <p>Título: Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients</p> <p>Ensayo clínico controlado</p>	<p>Investigar los cambios en los niveles de expresión de ARNm de los receptores cannabinoides tipo 1 (CNR1) y 2 (CNR2) y la metilación del promotor en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con EM secundaria progresiva (MSS- SP) tratados con Sativex</p>	<p>-Pacientes con EM secundaria progresiva.</p> <p>-Sativex</p> <p>-Criterios de valoración: Escala NRS</p> <p>-Intervalo de seguimiento: 3 meses</p>	<p>-Se incluyeron 30 pacientes</p> <p>-Se extrajo sangre periférica de la cual se recolectaron leucocitos antes de la terapia(T0), tras un mes(T1) y tras 3 meses de tratamiento(T3).</p> <p>-Los pacientes se dividen en tres grupos según la administración con IFN-β-1b (Betaferon®):7pacientes fueron tratados con IFN-β-1b durante la terapia con Sativex (MS-1), 12 pacientes se les suspendió el tratamiento con IFN- β-1b en el momento del tratamiento con Sativex (MS-2) y 11 nunca tratados con IFN-β-1b en el momento de la administración de Sativex.</p> <p>- El grupo MS-1 mostró una disminución de 3 veces en los niveles de expresión de CNR2 comparando T1 y T3 versus T0</p> <p>-Los grupos MS-2 y MS-3 no mostraron diferencias en los niveles de expresión de CNR2 / CNR1 antes y después del tratamiento con Sativex®</p> <p>-Conclusión: El tratamiento con Sativex® no modificó los niveles de metilación de CpG de las regiones promotoras de CNR1 y CNR2 en todos los pacientes con MSS-SP, pero no podemos excluir que la expresión de estos dos genes pueda verse afectada específicamente por niveles de metilación más altos que ocurren en tejidos distintos de los leucocitos</p>
---	---	---	--

<p>Autor/es: Vecchio et al. 2020.</p> <p>Título: Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis</p> <p>Ensayo clínico</p>	<p>Investigar la acción de los cannabinoides sobre la espasticidad y el dolor en la esclerosis múltiple secundaria progresiva, mediante índices neurofisiológicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes con EM progresiva.</li> <li>- Spray bucal que contenía THC y CBD en proporción 1: 1 (Sativex)</li> <li>-Criterios de valoración de espasticidad y dolor: Escala de Ashworth Modificada, prueba de clavijas con nueve orificios, prueba de la caminata cronometrada de 25 pies, la escala de calificación numérica y escala visual analógica (EVA).</li> <li>-Escala de valoración de variables neurofisiológicas: cociente H / M, período silente cutáneo (PSC)</li> <li>- Las pruebas se realizaron antes (T0) y durante (T1) un tratamiento estándar con un aerosol oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se evaluaron 15 pacientes.</li> <li>- En T1, las puntuaciones de espasticidad y dolor mejoraron, según lo detectado por la escala de Ashworth modificada o MAS), prueba de clavija de 9 orificios o 9HPT, escala NRS y escala EVA.</li> <li>-La PSC se prolongó significativamente.</li> <li>-Conclusión: El spray de THC-CBD mejoró la espasticidad y el dolor en pacientes con EM secundaria progresiva. El spray prolongó la duración de la CSP, lo que parece una herramienta prometedora para evaluar y controlar los efectos analgésicos del THC-CBD en la EM</li> </ul>
--	--	---	--

<p>Autor/es: Zettl et al. 2016.</p> <p>Título: Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis</p> <p>Revisión</p>	<p>Revisar la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad del spray oromucoso THC- CBD, en pacientes con espasticidad debido a la EM.</p>	<p>-Pacientes con EM</p> <p>-Spray bucal THC-CBD</p> <p>-Dosis: entre 8.3 ±2.43 y 9.6 ±6.4 pulverizaciones al día</p> <p>-Se valoró con: la escala de Ashworth (modificada), la escala NRS, escala de espasmos de Penn y la escala de espasticidad de esclerosis múltiple</p> <p>-Intervalo de seguimiento: Entre 1 mes y 1año</p>	<p>- Se incluyeron 1339 pacientes de 3 estudios</p> <p>-987 pacientes recibieron spray de THC-CBD, 352 recibieron placebo</p> <p>-Cambio de la puntuación NRS de la espasticidad media</p> <p>- Eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 53-79,3% de los pacientes tratados con THC- CBD spray y en el 49- 55,8% de los pacientes tratados con placebo. En su mayoría fueron de gravedad leve a moderada.</p> <p>-Conclusión: El spray bucal de THC-CBD es capaz de responder a las necesidades individuales del paciente a través de una forma de dosificación autoadaptable. Esto permite a los pacientes optimizar las dosis según sus necesidades personales y les ayuda a tener auto influencia en el alivio de sus síntomas, EA y factores que influyen en la calidad de vida.</p> <p>Dado que la espasticidad es una enfermedad crónica, otros estudios durante los próximos años deberían examinar la influencia a largo plazo del aerosol de THC-CBD en la práctica diaria para confirmar aún más los hallazgos de los ensayos clínicos con respecto a su efectividad, especialmente en relación con las terapias de primera línea. y proporcionar instrucciones de uso y mejoras metodológicas.</p>
--	--	--	---

<p>Autor/es: Furguele et al. 2021.</p> <p>Título: Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: A Systematic Review.</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>Presentar y discutir la evidencia clínica y preclínica disponible sobre los efectos inmunes del CBD en la EM, para proporcionar un resumen del conocimiento disponible. y definir una hoja de ruta para la evaluación exhaustiva del potencial inmunomodulador del CBD en pacientes con EM.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 estudios in vivo y ex vivo / in vitro de CBD en modelos preclínicos de EM</li> <li>-6 estudios realizados en pacientes con EM y / o en células inmunes obtenidas de pacientes</li> <li>-CBD</li> <li>-Dosificación: 5- 20 mg/kg/día</li> <li>-Se valoro con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad en los estudios clínicos</li> <li>-Intervalo de seguimiento: 3- 60 días en los estudios in vivo y ex vivo/in vitro</li> <li>-Intervalo de eguimiento: 4 semanas y 29,1 ± 8,2 meses en estudios clínicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se incluyeron 244 pacientes: 80 pacientes recibieron Nabiximols, 18 pacientes recibieron placebo, 100 pacientes recibieron Canador, 16 pacientes recibieron dronabinol, extractos estandarizados de planta entera de C. Sativa y placebo, separados por periodos de lavado de 4 semanas, y 30 pacientes recibieron CBD.</li> <li>-La eficacia del CBD ha quedado reflejado en modelo animales.</li> <li>-Los estudios ex vivo / in vitro con CBD son solo algunos, hasta el momento no existe información sobre los posibles efectos directos del CBD en muchas células inmunitarias implicadas en la EM.</li> <li>-Los estudios en pacientes son escasos y tienen limitaciones importantes, los resultados obtenidos en pacientes con EM fueron habitualmente negativos.</li> <li>- Conclusión: CBD aparece como un fármaco muy prometedor con un potencial inmunomodulador y modificador de la enfermedad significativo para la EM, beneficios adicionales que residen en su perfil de seguridad y tolerabilidad bien establecido</li> </ul>
---	--	---	---

<p>Auto/es: Torres-Moreno et al. 2018.</p> <p>Título: Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis.</p> <p>Tipo de estudio: Metaanálisis, revisión sistemática</p>	<p>Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides medicinales en comparación con el placebo en el tratamiento de los síntomas de la EM.</p>	<p>-Pacientes con EM</p> <p>- Se administro CE oral, CE oromucoso (Nabiximols), dronabinol y nabilona como coadyuvante de la gabapentina.</p> <p>- Dosis de THC: 0,5-33,40 mg/día.</p> <p>-Dosis de CBD: 1,25- 30,93 mg / día</p> <p>-La espasticidad se valoró con la escala de Ashworth y Ashworth modificada para las medidas objetivas y para las medidas subjetivas se utilizaron datos de evaluación del paciente</p> <p>-Dolor: Escala de calificación numérica, escala analógica visual y escala de dolor neuropático</p>	<p>-Se incluyeron 3161 pacientes en los 17 ensayos analizados</p> <p>-Las 82 herramientas de evaluación clínica incluidas se convirtieron DME (diferencia de medias estandarizadas)</p> <p>-Los resultados mostraron diferencia estadísticamente significativas a favor del grupo experimental respecto al placebo en la espasticidad en CE, Nabiximols y cannabinoides.</p> <p>-Los resultados en dolor presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor de CE, nabilona y cannabinoides.</p> <p>- Se obtuvieron resultados para la disfunción de la vejiga a favor de CE y cannabinoides.</p> <p>- Efectos adversos:</p> <p>-CE (1,51 pacientes-año; IC 95%)</p>
--	---	---	---

		<p>-Estudios entre 4 semanas y 3 años.</p>	<p>-Nabiximols (1,80 pacientes-año: IC 95%)</p> <p>-Dronabinol (1,62 pacientes-año; IC 95%)</p> <p>-Nabilona no se encontraron dato significativos</p> <p>-Cannabinoides (1,72 pacientes-año; IC 95%)</p> <p>-Conclusión: Los cannabinoides demuestran tener una eficacia limitada en el tratamiento del dolor, la espasticidad la disfunción de la vejiga. Los cannabinoides son seguros como terapia.</p>
--	--	--	---

<p>Autor/es: Abo Youssef et al. 2017</p> <p>Título: Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Meta-análisis y Revisión sistemática</p>	<p>Revisar la eficacia y la seguridad de los cannabinoides para el tratamiento de la disfunción neurogénica del tracto urinario inferior (DNTUI) en pacientes con esclerosis múltiple.</p>	<p>-Pacientes con esclerosis múltiple (EM).</p> <p>-Administración de cannabinoides.</p> <p>-Dosificación: 25- 120 mg/ día</p> <p>-Criterios de valoración: De acuerdo con PRISMA</p> <p>-Intervalo de seguimiento: Entre 8 y 13 semanas.</p>	<p>-Se incluyeron 426 pacientes de tres estudios, dos de los cuales son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y uno es un estudio abierto.</p> <p>-Se valoró la DNTUI utilizando: episodios de incontinencia cada 24 h, episodios de nocturia, vacíos diurnos, vacíos por 24h y episodios de urgencia/ día.</p> <p>- 101 pacientes recibieron THC, 88 pacientes recibieron CBD, 88 THC/CBD en una concentración de 1:1, 149 recibieron placebo.</p> <p>- Los cannabinoides redujeron de forma relevante los episodios de incontinencia, episodios de nicturia, micciones diurnas y micciones por 24 h</p> <p>-Se observaron efectos adversos leves (38-100%) y graves (0,77%) con causalidad incierta</p> <p>-Conclusión: Los cannabinoides pueden ser efectivos y seguros en el tratamiento de la DNTUI en el tratamiento de la EM.</p>
--	--	---	---

Fuente: Elaboración propia

## 7. DISCUSIÓN

### *Espasticidad*

La espasticidad suele ser tratada con fisioterapia, sin embargo, cuando esta deja de ser suficiente se suele recurrir a medicamentos (baclofeno suele ser el más utilizado) para producir relajación muscular. No obstante, la eficacia y la tolerancia de estos fármacos es limitada, además de presentar gran cantidad de efectos secundarios. Debido a esta limitación existe una necesidad urgente de nuevos fármacos y Sativex aparece como una nueva opción en el tratamiento de la espasticidad (Zettl et al, 2016).

Según el estudio de Vecchio et al; 2020 el Sativex mejoro las puntuaciones en las escalas MAS, el 9-HTP y la percepción del paciente según la escala NRS por lo que aliviaría la espasticidad.

Además, destaca que es preferible esta combinación (THC y CBD) a una administración de THC aislada, por la neutralización del CBD sobre el THC a la hora de desarrollar síntomas psicóticos, entre otros beneficios. Sin embargo, no se mostró ninguna diferencia en la relación H/M, en la que se produce una depresión cuando se administra baclofeno (tratamiento de primera línea). Esto es posible que se debiera a que la relación H/M carece de sensibilidad, puede ser falseada por desencadenantes psicogénicos y además la espasticidad incluiría muchas vías espinales y supraespinales las cuales no son investigadas por la relación H/M. Por lo que este estudio la propone como una escala de la espasticidad poco eficaz.

Por otro lado, Amerongen et al; 2018, estudiaron el compuesto ECP002A, formulación actual del  $\Delta^9$ -THC, en el cual se obtuvieron resultados en concordancia con otros estudios, es decir las escalas subjetivas de espasticidad como la escalas NRS y MAS obtuvieron una mejora significativa de la espasticidad, sin embargo, en la escala de Ashworth y en la relación H/M no se obtuvo diferencia significativa. Cabe destacar que los valores obtenidos en la relación H/M fueron relativamente más bajos, aunque se consideró desde el inicio del tratamiento por lo que se consideró una diferencia resultante del azar. A pesar de ello este estudio mostraría que el ECP002A podría tener potencial en el tratamiento de la espasticidad.

Los ensayos en fase III y IV recogidos en el artículo de Zettl et al, evidencian la eficacia del Sativex cuando los tratamientos de primera línea no pueden aliviar la espasticidad moderada a severa. Esta mejora se puede observar en las primeras 4 semanas de administración, tras las cuales un 40% de los pacientes

tratados obtuvieron una mejora de al menos un 30% en la puntuación NRS de espasticidad media. Esto entraría en concordancia con los estudios observacionales recogidos, en los que se obtuvieron resultados similares. Respecto a los estudios a largo plazo, estos confirmaron un efecto estable y sostenido durante 1 año en algunos estudios y en otros durante 2 años. Respecto al perfil de seguridad, se muestra que el tratamiento se tolera bien mostrando un riesgo muy bajo de efectos adversos graves.

Finalmente, los resultados obtenidos en la revisión de Torres-Moreno et al; 2018 muestran una eficacia limitada de los cannabinoides en la espasticidad, no llegándose a mostrar una eficacia clara en evaluaciones más objetivas, sin embargo, en evaluaciones de la espasticidad subjetivas sí que se observaron diferencias significativas respecto al CE, los cannabinoides y nabiximol. Aun así, cabría la posibilidad de que se tratase de un gran efecto placebo, debido a las posibles dificultades en el enmascaramiento y cegamiento. Pese a ello pueden considerarse fármacos seguros debido a que no se mostró significación estadística en los efectos adversos graves.

### ***El dolor neuropático (DN)***

Hoy en día el Nabiximols (Sativex) ha sido aprobado para el tratamiento del DN en algunos países cuando la medicación previa ha sido ineficaz; por ello existen varios estudios centrados en el uso de este fármaco en el DN (Torres-Moreno et al, 2018).

En la revisión de Torres-Moreno et al; 2018 se estudiaron los efectos del CE, la nabilona y los cannabinoides. Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos, a favor de estos, demostrando así la efectividad en el tratamiento del DN.

Sin embargo, los estudios incluidos sobre la nabilona habían sido financiados por empresas, por lo que se realizó un análisis adicional incluyendo sólo estudios no financiados por empresas, y los resultados del DN cambiaron a valores no estimables.

Vecchio et al, 2020 sin embargo, analizaron el Sativex en pacientes con EM y obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores en la escala EVA; por lo que están en línea con la experiencia previa, pese a ello la escala EVA se trata de una escala subjetiva, por lo que destacaron la necesidad de encontrar marcadores neurofisiológicos de este efecto. Destacan el CSP (periodo cortical silencioso), el cual sería fácil de reproducir y obtener utilizando protocolos estandarizados. Se trata de un reflejo protector y generalmente se conserva en el dolor

neuropático. Al inicio del estudio los pacientes no mostraron diferencias en el CSP, pero la combinación THC: CBD alargó significativamente el CSP. Por lo tanto, el THC-CBD fortaleció la acción inhibitoria espinal de las descargas aferentes A- $\delta$ . Desafortunadamente, no se encontró relación entre este efecto y la reducción del dolor. Pero sí podrían asociarse a una acción deprimente de un fármaco en estructuras neuronales espinales. Aunque la analgesia por sí sola podría depender de varios factores, el CSP actuó como un neurofisiológico prometedor de analgesia.

Por otro lado, Schimrigk et al, 2017 estudian el trans- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol (dronabinol) debido a la gran necesidad no satisfecha para el tratamiento del DN causados por trastornos autoinmunes como la EM, ya que actualmente el alivio del DN es insuficiente o los tratamientos presentan muchos efectos adversos. En este ensayo se obtuvo una disminución clínicamente relevante del DN, sin embargo, no se alcanzó la diferencia significativa respecto al placebo como ocurrió en otros estudios. Aun así, se mostró que el dronabinol sería una opción de tratamiento seguro a largo plazo, y con buena tolerabilidad.

Resulta importante destacar que en futuro se deberían considerar límites de dosis más altos, ya que la dosificación actual resulta insuficiente, ya que el 72,5% de los pacientes alcanzaron esa dosificación en el periodo de doble ciego.

### ***Inmunomodulador***

Entre los cannabinoides el que más destaca por su papel inmunomodulador es el CBD, además de las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras atribuidas. No obstante, se le reconoce una excelente tolerabilidad en humanos incluso en dosis altas. (Furgiuele et al, 2021)

La revisión de Furgiuele et al; 2021 sugiere que podrían ser una buena opción terapéutica en el manejo de enfermedades como la EM. Aun así, hasta ahora el uso del CBD ha sido principalmente utilizado en el tratamiento de la sintomatología de la EM y su potencial como fármaco modificador de la enfermedad ha tenido poca consideración.

Por una parte, en la actualidad, la eficacia de CBD como inmunomodulador ha sido probada en modelos animales, presentando su papel inmunomodulador tanto a nivel periférico como central. Sin embargo, los estudios en pacientes con EM son escasos y presentan limitaciones importantes. Es por ello por lo que no resulta extraño el hecho de que los resultados obtenidos hasta ahora sean en su mayoría negativos.

Por otra parte, al analizar los estudios preclínicos se muestra que la clave sería la dosificación de CBD utilizada en los ensayos clínicos; dado que en los estudios animales las concentraciones máximas tisulares oscilaban entre 10-15  $\mu\text{M}$ . Pero, en los estudios clínicos las dosis utilizadas serían sustancialmente más bajas, aproximadamente 0,01  $\mu\text{M}$ , por lo que se justifica la necesidad de aumentar las dosis para poder usar el CBD como fármaco inmunomodulador.

Santoro et al, 2017 analizaron la expresión de ARNm y la metilación de los genes promotores de los receptores cannabinoides tipo 1 (CNR1) y 2 (CNR2) antes y después del uso de Sativex. Se trata de un mecanismo emergente el cual busca provocar cambios en la expresión génica a través de la metilación del ADN e histonas. La importancia de ello reside en que los principales objetivos del THC y el CBD son los receptores cannabinoides CB1 y CB2 codificados por los genes CNR1 y CNR2 respectivamente, en concreto los receptores CB2 influirían en gran cantidad de actividades inmunomoduladoras, sin embargo, en este estudio el tratamiento con Sativex no modificó los niveles de metilación de las regiones promotoras de CNR1 y CNR2 en todos los pacientes. A pesar de ello no podemos excluir que la expresión de estos dos genes pueda verse afectada específicamente por niveles de metilación más altos que ocurren en tejidos distintos de los leucocitos.

### ***Disfunción neurogénica del tracto urinario inferior (DNTUI)***

El estudio de Abo Youssef et al, 2017 nos desvela que los cannabinoides podrían ser una opción de tratamiento seguro y eficaz para DNTUI en pacientes con EM -puesto que el sistema endocannabinoide es partícipe de regulación en el tracto urinario inferior- si no fuese por la deficiente base de pruebas. Esto se traduce en la demanda urgente de estudios de más alta calidad, con el fin de obtener resultados perentorios. En estos tres estudios, se demostró una reducción relevante en los episodios de incontinencia. En concreto, hubo uno que desveló una disminución destacable en el número de incidentes de micciones por 24 horas, diurnas y nocturnas. En referencia a los efectos adversos leves eran muy elevados (38-100%), mientras que de los eventos adversos considerados graves solo uno afectó a dos pacientes (0,7%). En cuanto a sus implicaciones en la práctica, cabe recalcar que, aunque los cannabinoides son exitosos al comienzo y pierden eficacia conforme progresa la enfermedad, constituyen otro medio terapéutico para la gestión de DNTUI. Dos ejemplos clarificadores de ello son su seguridad favorable y su privación de efectos adversos, como la visión borrosa, estreñimiento y riesgo de disfunción miccional, que en otros tratamientos más utilizados sí están presentes. En general, hay que considerar los cannabinoides como un tratamiento

para mejorar diferentes problemas de calidad de vida además de la DNTUI (cuyo caso específico es especialmente atractivo para aquellos pacientes de EM en el que el cateterismo y complicaciones ligadas son una inquietud real).

Torres-Moreno et al; 2018 reflejan como los cannabinoides producen una reducción escasa de la disfunción de vejiga (efecto terapéutico limitado). Su validación como medicamentos seguros es viable puesto que al examinar los eventos adversos graves no muestran importancia estadística. Aunque en el metaanálisis sobre CE y dronabinol tuviesen financiación por subvenciones independientes, la nabilona y el nabiximol estaban financiadas por empresas. Con los datos obtenidos, parece que los estudios patrocinados favorecen su tratamiento activo. Sin embargo, hay eficacia en la DNTUI gracias al CE, nabilona y cannabinoides. Es decir, cannabinoides en contraposición al placebo, reducen los episodios diarios de incontinencia urgente; demostrando además una mejor tolerabilidad y menos invasividad que los anticolinérgicos y onabotulinumtoxinA respectivamente.

En el estudio de Paolicelli et al; 2016 mediante la puntuación IPSS para disfunciones vesicales se encuentra una mejora significativa desde los valores basales; mostrando, así como se produce una mejora en la calidad de vida debido a la administración del spray THC/CBD. Por lo que los resultados en este estudio respecto al Sativex serían alentadores tanto en la DNTUI como en el dolor de la vejiga.

## 8. REFLEXIONES FINALES

Tras revisar la literatura científica respecto a este tema, me he percatado de que a pesar de que los cannabinoides se presentan como una opción económica y posiblemente efectiva, son pocas las investigaciones que se han realizado. Además, en su gran mayoría, las investigaciones realizadas cuentan con poca financiación y con muestras de pacientes pequeñas. Entonces, considero que sería de vital importancia promover una financiación y realización de estudios que ahonden y profundicen en esta materia.

Desde mi perspectiva resulta lógico que a menudo los resultados de los estudios sobre los cannabinoides obtengan resultados poco prometedores ya que los estudios clínicos muchas veces no están siendo un reflejo de los estudios preclínicos, debido a que se está usando unas dosis mucho menores en comparación, a pesar de que exista evidencia de la seguridad de los cannabinoides en dosis más altas.

También me gustaría destacar que los amplios beneficios que presentan los cannabinoides han podido llegar a jugar en su contra, debido a que actualmente estos tienen variedad de usos terapéuticos en varias enfermedades, lo que quizás haya podido provocar que la investigación si se haya centrado en los cannabinoides, pero tal vez no se haya estudiado en profundidad ninguna de sus aplicaciones.

Finalmente creo que no se puede obviar el hecho de que los cannabinoides se relacionan habitualmente, con el consumo recreativo del cannabis, por lo que resulta evidente que puedan existir muchos prejuicios a la hora de hablar de estos fármacos; sin embargo, a mi parecer, se trata de una opción bastante segura, con escasos efectos adversos que ha demostrado ser útiles en muchas patologías incluida la EM, por lo que se debería crear conciencia de la utilidad médica de los cannabinoides.

## 9. CONCLUSIONES

1. El conocimiento actual de los cannabinoides muestra la eficacia moderada de estos y la limitación de su efecto terapéutico, manifestando la necesidad de más estudios de calidad a gran escala.
2. Los pacientes tratados con cannabinoides obtuvieron un alivio de la sintomatología de la EM según escalas subjetivas.
3. Los cannabinoides podrían tener un efecto inmunomodulador en la EM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abo-Youssef, N., Schneider, M.P., Mordasini, L., Ineichen, B.V., Bachmann, L.M., Chartier-Kastler, E., Panicker, J.N., & Kessler, T.M. (2017). Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU International*, 119(4), 515-521. <https://doi.org/10.1111/bju.13759>
- Amerongen, G., Kanhai, K., Baakman, A.C., Heuberger, J., Klaassen, E., Beumer, T.L., Strijers, R., Killestein, J., Gerven, J., Cohen, A., & Groeneveld, G. J. (2018). Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 40(9), 1429-1620. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.016>
- Kamińska, J., Koper, O.M., Piechal, K., & Kemonia, H. (2017). Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, 71(1), 551-563. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3836>

- Dariš, B., Verboten, M.T., Knez, Z., & Ferik, P. (2019). Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(1), 14-23. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3532>
- Doshi, A., & Chataway, J. (2017). Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 17(6), 530-536. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-530>
- Eagleston, L.R.M., Kalani, N.K., Patel, R.R., Flaten, H.K., Dunnick, C.A., & Dellavalle, R.P. (2018). Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatology Online Journal*, 24(6). <https://doi.org/10.5070/D3246040706>
- Fraguas-Sánchez, A.I., & Torres-Suárez, A.I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665-1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
- Freeman, T.P., Hindocha, C., Green, S.F., & Bloomfield, M.A.P. (2019). Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*, 1141. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1141>
- Furgiuiele, A., Cosentino, M., Ferrari, M., & Marino, F. (2021). Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16, 251-269. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-09982-7>
- Gonçalves, E.C.D., Baldasso, G.M., Bicca, M.A., Paes, R.S., Capasso, R., & Dutra, R.C. (2020). Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules*, 25(7), 1567. <https://doi.org/10.3390/molecules25071567>
- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D.S. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 34(4), 919-939. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
- Isorna, I., Esteban, F., Solanellas, J., Coveñas, R., & Muñoz, M. (2020). The substance P and neurokinin-1 receptor system in human thyroid cancer: An immunohistochemical study. *European Journal of Histochemistry*, 64(2). <https://doi.org/10.4081/ejh.2020.3117>
- Jean-Gilles, L., Braitich, M., Latif, M.L., Aram, J., Fahey, A.J., Edwards, L.J., Robins, R.A., Tanasescu, R., Tighe, P.J., Gran, B., Showe, L.C., Alexander, S.P., Chapman, V., Kendall, D.A., & Constantinescu, C.S. (2015). Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. *Acta Physiologica*, 214(1), 63-74. <https://doi.org/10.1111/apha.12474>
- Kis, B., Ifrim, F.C., Buda, V., Avram, S., Pavel, I.Z., Antal, D., Paunescu, V., Dehelean, C.A., Ardelean, F., Diaconeasa, Z., Soica, C., & Danciu, C. (2019). Cannabidiol - from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 5905. <https://doi.org/10.3390/ijms20235905>
- Lemus, H.N., Warrington, A.E., & Rodriguez, M. (2017). Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurologic Clinics*, 36(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.002>

- Maayah, Z.H., Takahara, S., Alam, A.S., Ferdaoussi, M., Sutendra, G., El-Kadi, A.O.S., Mackey, J.R., Pituskin, E., Paterson, D.I., & Dyck, K.R.B. (2020). Breast cancer diagnosis is associated with relative left ventricular hypertrophy and elevated endothelin-1 signaling. *BMC Cancer*, 20(1), 751. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07217-1>
- Manera, C., & Bertini, S. (2021). Cannabinoid-Based Medicines and Multiple Sclerosis. In E. Murillo-Rodriguez, S.R. Pandi-Perumal, & J.M. Monti (Eds.), *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 111–129). Springer Nature. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_8)
- Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*, 31(6), 752-759. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000622>
- Paolicelli, D., Drenzo, V., Manni, A., D'Onghia, M., Tortorella, C., Zoccollella, S., Di-Lecce, V., Iaffaldano, A., & Trojano, M. (2016). Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real-Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(7), 845-851. <https://doi.org/10.1002/jcph.670>
- Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Pérez-Acevedo, A.P., Hladun, O., Torres-Moreno, M.C., Muga, R., Torrens, M., & Farré, M. (2018). Cannabinoids: From pot to lab. *International Journal of Medical Sciences*, 15(12), 1286-1295. <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*, 2018, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., & Calabresi, P.A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 169-180. <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>
- Rice, J., & Cameron, M. (2018). Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(8). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x>
- Santoro, M., Mirabella, M., De-Fino, C., Bianco, A., Lucchini, M., Losavio, F., Sabino, A., & Nociti, V. (2017). Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 379, 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.017>
- Schmigigk, S., Marziniak, M., Neubauer, C., Kugler, E.M., Werner, G., & Abramov-Sommarriva, D. (2017). Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *European Neurology*, 78, 320-329. <https://doi.org/10.1159/000481089>
- Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622-1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)

- Torres-Moreno, M.C., Papaseit, E., Torrens, M., & Farré, M. (2018). Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 1(6). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3485>
- Vecchio, D., Varrasi, C., Virgilio, E., Spagarino, A., Naldi, P., & Cantello, R. (2020). Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(4), 333-338. <https://doi.org/10.1111/ane.13313>
- Zettl, U.K., Rommer, P., Hipp, P., & Patejdl, R. (2016). Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(1), 9-30. <https://doi.org/10.1177/1756285615612659>



## ANEXOS

### ANEXO II.. Escala de Asworth modificada

#### ESCALA DE ASWORTH MODIFICADA

0	No incremento de tono
1	Resistencia. Ligero aumento de tono: tope y liberación o mínima resistencia al final del arco de recorrido la flexión o extensión.
1+	Ligero aumento de tono: tope seguido de mínima durante el arco de recorrido restante, (- de la ½)
2	Marcado aumento de tono durante la mayor parte del recorrido, pero se vence fácilmente
3	Considerable incremento de tono.mov. Pasiva dificultosa
4	Partes afectadas rígidas en flexión y extensión.

### ANEXO III. Escala EVA

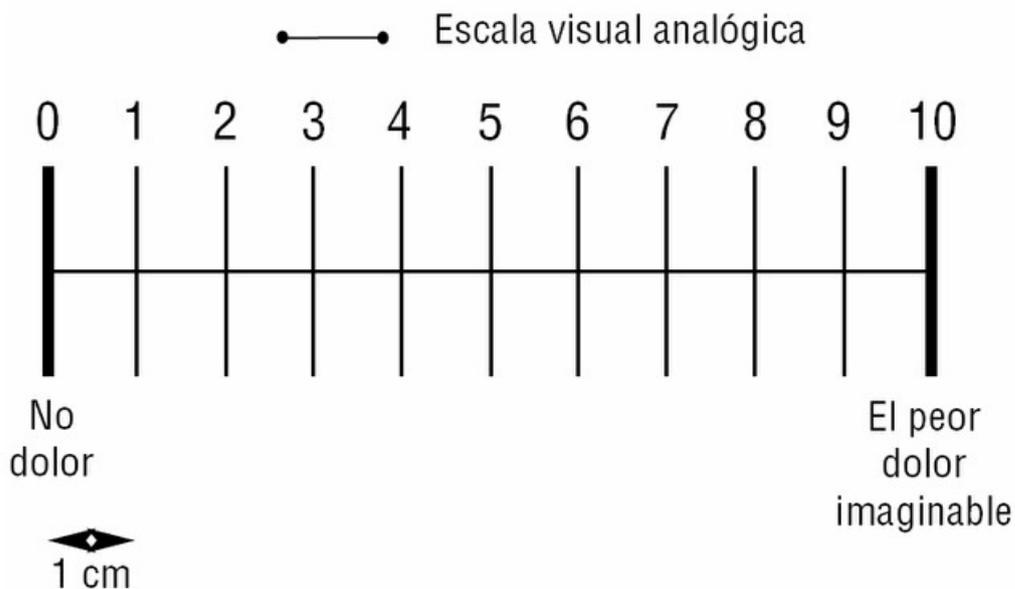


Figura 2. Graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve-moderado, de 4 a 6 dolor moderado-grave y más de 6 dolor muy intenso.