

**RESULTADOS SINTOMÁTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE CON DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL / CANNABIDIOL EN UNA  
IPS EN BOGOTÁ, COLOMBIA**

**Dra. Solimar Yonaira Alvarez Fajardo**

**Dra. Neza Melissa Caycedo Dajud**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Medicina Física y  
Rehabilitación

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina - División de Postgrados

Programa de Medicina Física y Rehabilitación

Bogotá, septiembre de 2022

Investigadores principales:

Dra. Solimar Yonaira Alvarez Fajardo

Dra. Neza Melissa Caycedo Dajud

Residentes de III año de Medicina física y Rehabilitación

E mail: [Syalvarez@unbosque.edu.co](mailto:Syalvarez@unbosque.edu.co);

[Melicaycedo@gmail.com](mailto:Melicaycedo@gmail.com)

Celular: 3012844334 - 3125881194

Trabajo para optar al título de Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Asesor temático:

Dra. Paola Díaz

Médica especialista en Anestesiología y Medicina del dolor. Docente medicina del dolor

E mail: [diaz\\_paola@hotmail.com](mailto:diaz_paola@hotmail.com)

Celular: 3108743199

Asesor metodológico:

Dr. Fernando Yaacov Peña

Médico epidemiólogo. Docente Coordinación de investigación  
posgrados

E mail: [fpenam@unbosque.edu.co](mailto:fpenam@unbosque.edu.co)

Celular: 3133948606

Asesor estadístico:

Carlos Eduardo Gómez Zúñiga

Magister en ciencias estadísticas. Docente Coordinación de investigación de posgrados de  
Medicina

E mail: [cgomezz@unbosque.edu.co](mailto:cgomezz@unbosque.edu.co)

Celular:3192021616

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina – División de  
Postgrados

Programa de Medicina Física y  
Rehabilitación

## **Aprobación**

Por medio de la presente se hace constar que se ha revisado y aprobado el trabajo de grado para optar al título de especialista en Medicina Física y Rehabilitación: **“RESULTADOS SINTOMÁTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL / CANNABIDIOL EN UNA IPS EN BOGOTÁ, COLOMBIA.”** de la Dra. Solimar Yonaira Alvarez Fajardo y Dra. Neza Melissa Caycedo Dajud.

**Firma Director de Investigaciones**

**Firma Director de la División de  
Postgrados**

**Firma Jurado**

**Firma director del Posgrado de  
Medicina Física y Rehabilitación**

Universidad El Bosque

División de Investigaciones

Bogotá, 2022

## **Nota de salvedad de Responsabilidad Institucional**

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **Agradecimientos**

*“A Dios por permitirnos culminar nuestra especialización con éxito, a nuestras familias por el apoyo incondicional. A nuestros docentes especialmente a la Dra Paola Diaz por su orientación. A nuestro asesor metodológico el Dr. Fernando Yaacov Peña por su paciencia y dedicación”*

## Resumen

Objetivo: Describir los hallazgos clínicos de la efectividad del uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / Cannabidiol 2.5mg en pacientes con esclerosis múltiple.

Método: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, se incluyeron 11 pacientes valorados en el servicio de consulta externa de medicina física y rehabilitación en una IPS en la ciudad de Bogotá, Colombia, entre septiembre del 2018 hasta febrero del 2021, los cuales contaban con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple y en quienes se hizo uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg como tratamiento.

Resultados: Se evaluó la respuesta terapéutica, todos los participantes fueron de nacionalidad colombiana de los cuales, seis (54.5%) fueron de sexo femenino, con edad promedio de 48.5 (DE= 12.1, rango = 35 - 72) años para ambos sexos. La espasticidad según la escala NRS, mostró una disminución de los valores promedio 7.09 basal a 5.3 y 4.72 a los tres y seis meses respectivamente, (P= 0.012). La escala visual análoga del dolor disminuyó de 4 basal a 1.8 y 2.6 a los tres a seis meses respectivamente, (P= 0.126), (P= 0.332). El número de espasmos al día disminuyó de 7.8 basal a 7 a los tres y seis meses respectivamente, (P= 0.784), (P= 0.773). Los despertares nocturnos, disminuyeron también de 2.82 basal a 0.78 a los tres y seis meses, (P= 0.062). El número de episodios de incontinencia urinaria disminuyó de 4.55 basal a 2.22 y 1.5 a los tres y seis meses respectivamente. (P= 0.091). La constipación, disminuyó de 4.66 basal a 3.14 y 3.67 a los tres y seis meses respectivamente, (P= 0.606).

Conclusión: En el presente estudio la muestra de los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron manejo con Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg tuvieron una mejoría en todos los síntomas con este tratamiento, sin embargo, solamente la espasticidad tuvo una diferencia estadísticamente significativa.

**Palabras Claves:** *Espasticidad, Esclerosis Múltiple, Delta-9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol, cannabinoides, serie de casos.*

## Abstract

**Objective:** To describe the clinical findings of the effectiveness of the use of Delta-9-tetrahydrocannabinol 2.7mg / Cannabidiol 2.5mg in patients with multiple sclerosis.

**Materials and methods:** A descriptive retrospective study was conducted, including 11 patients assessed at the physical medicine and rehabilitation outpatient service at a PIS in the city of Bogotá, Colombia, between September 2018 and February 2021. Those who had a confirmed diagnosis of MS and who used Delta-9-tetrahydrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg as treatment.

**Results:** The therapeutic response was evaluated, all the participants were Colombian nationality, of which six (54.5%) were female, with an average age of 48.5 (SD= 12.1, range = 35 - 72) years for both sexes. Spasticity according to the NRS scale showed a decrease in mean values 7.09 baseline to 5.3 and 4.72 at three and six months respectively (P= 0,012). The visual analog pain scale decreased from baseline 4 to 1.8 and 2.6 at three to six months, respectively, (P= 0,126), (P= 0,332). The number of spasms per day decreased from baseline 7.8 to 7 at three and six months, respectively (P= 0,784), (P= 0,773). Nocturnal awakenings also decreased from baseline 2.82 to 0.78 at three and six months (P=.0,062). The number of episodes of urinary incontinence decreased from baseline 4.55 to 2.22 and 1.5 at 3 and 6 months, respectively. (P= 0,091). Constipation decreased from baseline 4.66 to 3.14 and 3.67 at three and six months, respectively (P= 0,606). **Conclusion:** In the present study, the sample of patients with multiple sclerosis who received management with Delta-9-tetrahydrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg had improvement in all symptoms with this treatment, however only spasticity had a statistically significant difference. **Key Words:** Spasticity, Multiple Sclerosis, Delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinoids, case series.

## Tabla de contenido

1. Introducción .....	14
2. Planteamiento del problema.....	17
3. Pregunta de investigación .....	18
4. Justificación .....	19
5. Estado del arte.....	22
6. Objetivos .....	25
7. Hipótesis.....	27
8. Marco teórico .....	28
9. Metodología .....	38
10. Consideraciones éticas .....	43
11. Cronograma.....	44
12. Presupuesto.....	45
13. Resultados .....	46
14. Discusión.....	53
15. Conclusión.....	57
16. Referencias bibliográficas .....	58
17. Anexos.....	60

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos de MacDonal para esclerosis múltiple.	28
<b>Tabla 2.</b> Tabla de variables	39
<b>Tabla 3.</b> Cronograma	44
<b>Tabla 4.</b> Relación de rubros para el estudio	45
<b>Tabla 5.</b> Características sociodemográficas y clínicas	47
<b>Tabla 6.</b> Manejo farmacológico recibido previamente	50
<b>Tabla 7.</b> Resultados de las variables evaluadas	52

## Lista de figuras

**FIGURA 1.** Clasificación del fenotipo de la esclerosis múltiple.

30

## Abreviaturas

**EM** Esclerosis múltiple

**THC + CBD** Delta-9-tetrahidrocannabinol / Cannabidiol

**INVIMA** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

**IMC** Índice de masa corporal

**Kg** Kilogramos

**EVA** Escala visual análoga

**DE** Desviación estándar

## 1. Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una patología autoinmune desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central, que genera una alteración axonal y una desmielinización en áreas multifocales, lo que conlleva a una pérdida de oligodendrocitos. Principalmente afecta a personas jóvenes en edad laboral productiva, con una prevalencia entre 50 y 200 por 100.000 habitantes, genera síntomas como dolor, espasticidad, espasmos, disfunción urinaria, entre otros. (1-2)

Cabe destacar que, de los países de Latinoamérica, Colombia se encuentra en un puesto intermedio en lo referente al riesgo de padecer Esclerosis Múltiple; para el periodo de 2009 a 2013 la prevalencia fue de 7.51/100.000 habitantes. En la ciudad de Bogotá la prevalencia es aproximadamente 16.25/100.000 habitantes, es mayor en mujeres que en hombres con una relación (2.4:1), con un mayor riesgo de mortalidad en la población femenina, el cual es 0,5 % superior que la población masculina. (3-4)

El fenotipo más frecuente es la recaída-remisión. La discapacidad leve asociada a esta patología es prevalente y se relaciona con factores ambientales, socioeconómicos, con el sistema de salud, las recaídas y la rehabilitación. Además, es catalogada como una patología de alto costo. (2-4)

La espasticidad es un síntoma común en EM (5) se define como un incremento de tono velocidad dependiente al estiramiento pasivo, como resultado a una lesión de la motoneurona superior. Para medir estos síntomas la escala más usada es la escala de espasticidad de Ashworth, sin embargo, existen otras como, la Escala de Penn que evalúa la frecuencia y evocación de los espasmos. (6)

La espasticidad se asocia a complicaciones como úlceras en piel, contracturas, deterioro de la higiene personal, dependencia funcional, aislamiento social, alteraciones del sueño, espasmos dolorosos y trastorno de la marcha, entre otras. (5)(7) La espasticidad afecta en un 60% a las personas que padecen EM, generando una mayor alteración del sueño en los pacientes, lo que induce a un aumento del dolor e impacta de manera importante en la calidad de vida del paciente y su cuidador. (1)(5)

Las opciones terapéuticas están encaminadas a prevenir la discapacidad, dar un mejor manejo a las recaídas, disminuir el tiempo de duración de las mismas y su frecuencia; así como también la gravedad de los síntomas. Los tratamientos actuales en términos generales se dividen en 3 grupos: los modificadores de la enfermedad (Azatioprina, Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Metilprednisolona) y otros tratamientos inmunomoduladores como los interferones beta 1a y 1b, los que controlan las exacerbaciones en fases agudas (corticoides, plasmaféresis y hormona adrenocorticotropa) y los encaminados a tratar síntomas de presentación de la enfermedad, en lo que se incluyen los direccionados para el manejo del dolor (Carbamazepina, Fluoxetina entre otros medicamentos), utilizados para el manejo de la depresión y la fatiga, esto con el fin de dar tratamiento a la patogenia autoinmune, con la mínima presentación de efectos secundarios.(4)

La aparición y la gravedad de estos síntomas, varía entre los pacientes en función de la ubicación y extensión de las lesiones de la Esclerosis Múltiple y del estado de la enfermedad (estable, recidivante, etc.), y se vuelven más problemáticos con la evolución de la enfermedad. Estos factores se combinan para hacer que el manejo de los síntomas sea una propuesta clínicamente desafiante y que requiere un enfoque integral, multimodal e individualizado, así como tener conocimiento y uso del medicamento por parte de los médicos en Colombia.

Para síntomas como la espasticidad refractaria al tratamiento, se ha abierto la posibilidad del uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol / Cannabidiol en una proporción de 1:1, por vía bucal en aerosol, derivado de una copia de Cannabis sativa L, (7)(8) convirtiéndose en una opción de tratamiento para la espasticidad de moderada a severa, donde clásicamente se han utilizado medicamentos como el Baclofeno, Tizanidina, Dantroleno, Benzodiacepinas, Clonazepam y la Toxina Botulínica. (4)(16)

La respuesta para disminuir la espasticidad ha sido positiva para el alivio de los síntomas de la EM en algunos reportes de la literatura médica con el uso de Tetrahidrocannabinol y Cannabidiol(7). Se ha descrito que el medicamento tiene una acción rápida a los 10 minutos, obteniendo alrededor del 40% de reducción de la espasticidad a las 2 horas generando así una respuesta positiva la cual se ve reflejada en una reducción de la tasa de espasmos con mínimos efectos adversos que han sido descritos en los que se incluyen la elevación de la frecuencia cardiaca, la ansiedad, entre otros. (9) Sin embargo, aún falta evidencia de las dosis tóxicas frente a la dosis dependiente de respuesta, por tal motivo surge el interrogante de evidenciar la utilidad clínica en el tratamiento de la espasticidad. Se pretende realizar una revisión de los resultados en un grupo de pacientes intervenidos en una ips en Bogotá, Colombia con el uso de delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg /cannabidiol 2.5mg. Así como también los posibles efectos adversos para así adquirir más conocimiento acerca del medicamento y comparar si los resultados obtenidos muestran similitud a lo reportado en otros países.

## **2. Planteamiento del problema**

La espasticidad es un síntoma que genera en los pacientes con esclerosis múltiple deterioro en la calidad de vida, funcionalidad. Al parecer uno de los tratamientos más innovadores pueden ser los derivados del Cannabis, sin embargo no hay estudios que demuestren de manera concreta su utilidad en nuestro medio.

Por esta razón surge de la necesidad de describir los hallazgos clínicos de la efectividad del uso del Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / Cannabidiol 2.5mg en pacientes con esclerosis múltiple; plasmando su efecto en la disminución de la espasticidad, modulación del dolor, mejoría en el control de esfínteres, regulación en los trastornos de sueño y vigilia entre otros, los cuales tendrían un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple en Colombia.

En Colombia se necesitan más estudios que evalúen la efectividad y el perfil de seguridad de la combinación THC/CBD como tratamiento coadyuvante de la esclerosis múltiple, teniendo en cuenta el interés de investigación en los últimos años de este medicamento en otras patologías.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el efecto del Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg en el tratamiento de los síntomas de la esclerosis múltiple? .

#### 4. Justificación

La esclerosis múltiple es una enfermedad alarmante y debilitante que puede manifestarse con un empeoramiento progresivo en pacientes individuales. A lo largo de esta progresión, la aparición de espasticidad es habitual y su alivio se convierte en una ayuda clave del proceso de atención diaria de los pacientes con EM. La introducción de una formulación innovadora del cannabinoide combinado THC + CBD en forma de spray bucal proporciona un enfoque adicional para lograr este importante objetivo. Los estudios con THC + CBD spray oromucosa respaldan su papel en el tratamiento de la espasticidad relacionada con la EM, donde otros tratamientos han fallado y destacan vías alentadoras e incentivan sobre la importancia de propiciar futuras investigaciones con cannabinoides. (9)

La aparición y la gravedad de estos síntomas varían dentro y entre los pacientes en función de la ubicación y extensión de las lesiones de la Esclerosis múltiple y del estado de la enfermedad (estable, recidivante, etc.), y se vuelven más problemáticos con la evolución de la enfermedad. Estos factores se combinan para hacer que el manejo de los síntomas sea una propuesta clínicamente desafiante y que requiere un enfoque integral, multimodal e individualizado, así como tener conocimiento y uso del medicamento por parte de los médicos en Colombia.

Siendo esta una alternativa terapéutica para la espasticidad de los pacientes con esclerosis múltiple en los que se agotan otras opciones terapéuticas. En otras partes del mundo existe evidencia de la efectividad del Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / Cannabidiol 2.5mg para el manejo no solo de la espasticidad si no su amplio campo de efectividad sobre el insomnio, dolor, control de esfínteres y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aún no hay suficiente literatura

científica descrita del alcance terapéutico multimodal en Colombia.

Actualmente, en Colombia, el uso de este medicamento está aprobado por la Ley 1787 de 2016 establece “marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano”, por el cual se crea una puerta para acceder al uso médico de los derivados de cannabinoides. El INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) ha dado la aprobación de dos presentaciones comerciales (Neviot ® y Sativex ®) para uso en espasticidad moderada secundaria a esclerosis múltiple. (10) En Colombia, el producto Sativex® una solución para pulverización bucal, cuya composición es: “Cada pulverización de 100 microlitros contiene: 2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD), y cada mL contiene: 38-44 mg y 35-42 mg de dos extractos (como extractos suaves) de Cannabis sativa L, folium cum flore (hoja y flor de cannabis) equivalentes a 27 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol y 25 mg de cannabidiol” . Este ha sido autorizado en Colombia para su importación y venta por parte del INVIMA mediante Registro Sanitario INVIMA 2016M-0017373, previa aprobación de la evaluación farmacológica por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de dicho Instituto, mediante acta 03 de 2016, en la cual se recomendó para dicho medicamento como condición de venta: “medicamento de control especial” (10). Este es un medicamento aprobado y regulado en Colombia por el INVIMA y las condiciones de nuestro país nos demandan a establecer e implementar medidas estratégicas y concertadas las cuales están orientadas a mejorar el acceso y la utilización adecuada de los productos farmacéuticos derivados de cannabis medicinal, en los casos de patologías en los que se incluye la EM donde se puede establecer una clara relación riesgo/beneficio, con el fin de contribuir a mejorar las condiciones de salud de los pacientes.

En la IPS donde se realizó el presente estudio, se ha venido utilizando los derivados del Cannabis en el tratamiento de estos pacientes, sin embargo no se ha documentado la eficacia clínica en la mejoría de los síntomas como la espasticidad entre otros, sin embargo no hay una evidencia clínica documentada de los resultados y por lo cual se quiere revisar cuál ha sido el resultado de uso.

## 5. Estado del arte

En la última década ha aumentado interés médico e incluso el interés de los pacientes en el uso de cannabis y derivados relacionados (cannabinoides) para el tratamiento de los síntomas de algunas patologías, principalmente asociadas a dolor crónico intratable, espasticidad muscular como la esclerosis múltiple (EM). (9)(22)

Sin embargo, aún el uso médico del cannabis es objeto de investigación médica y debate público (11). Los últimos 10 años han sido testigos de un crecimiento significativo en la investigación relacionada con el sistema endocannabinoide tras la identificación de receptores de cannabinoides y ligandos de lípidos endógenos que interactúan con él; lográndose una mayor comprensión de la función fisiológica que desempeña el sistema endocannabinoide. Varios estudios han investigado el uso de diferentes derivados del cannabis para el alivio de los síntomas de la EM, pero los resultados de los primeros ensayos fueron contradictorios. (9)

Recientemente, aparece una combinación estandarizada de THC y cannabidiol (CBD) en presentación spray bucal (“Sativex”) ya está disponible y aprobado en alrededor de 30 países como España, el Reino Unido, Estados Unidos, Colombia entre otros. (9)

Está indicado como tratamiento adicional para el alivio de los síntomas en pacientes con espasticidad refractaria de moderada a grave causada por EM, proporcionando una mejoría clínicamente significativa en los síntomas relacionados con la espasticidad durante una prueba inicial de la terapia farmacológica. (9)

Ante la aparición de la combinación de THC y cannabidiol descrita en la literatura, los resultados se centraron en su efectividad y efectos adversos. Múltiples estudios se han realizado con el fin de realizar adecuadamente la titulación de la dosis lentamente, donde indican un periodo de dos semanas para la titulación y hasta 48 pulverizaciones/día para lograr un equilibrio óptimo entre la eficacia y los posibles efectos adversos. (12)

La evidencia de la efectividad en pro de la mejoría de la espasticidad, el dolor, los espasmos musculares y los problemas del tracto urinario fueron informados en los primeros ensayos realizados, pero se requirió de una confirmación con ensayos clínicos controlados con un campo más amplio de investigación. Adicionalmente, se han realizado estudios en pacientes con EM con hiperactividad del detrusor y dolor asociado, así como ensayos clínicos donde se lograron identificar los posibles efectos adversos relaciones a la administración de THC y cannabidiol. Por ejemplo, en un ensayo clínico con una muestra de 930 pacientes se evidenciaron los posibles efectos adversos más frecuentes, donde concluyeron según su frecuencia de presentación los siguientes resultados en la población estudiada: mareos (27,5 %), diarrea (13,1 %), fatiga (11 %), náuseas (10,8 %), dolor de cabeza (9 %) y somnolencia (7,9 %). (12)

Los desenlaces referenciados previamente podrían ser evaluados en el presente estudio comparando si los datos epidemiológicos obtenidos corresponden a lo descrito previamente en la literatura, tiene alguna similitud o varían en frecuencia, presentación o resultados.

La experiencia clínica con THC y cannabidiol en pacientes con EM se ha ido acumulando constantemente y los resultados de los ensayos controlados aleatorios hasta la fecha han informado una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con la espasticidad, lo que impacta

positivamente en la calidad de vida de los pacientes, con una mejor capacidad para realizar las actividades de la vida diaria disminuir su dependencia funcional a cuidadores y mejorar la perspectiva de su estado funcional, (9) pero en nuestro medio no se cuenta con la evidencia científica en relación.

## 6. Objetivos

### *6.1 Objetivo general*

Describir los resultados clínicos obtenidos en el tratamiento de los síntomas de la esclerosis múltiple con Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg en una IPS en Bogotá, Colombia.

### *6.2 Objetivos Específicos*

1. Describir los resultados clínicos obtenidos con el uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg en el tratamiento de la espasticidad en una serie de pacientes con Esclerosis Múltiple en una IPS en Bogotá, Colombia.
2. Describir el beneficio que el Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg ha demostrado en el control del dolor mediante la reducción del puntaje de VAS dolor.
3. Describir el beneficio que el Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg ha demostrado en el control de los espasmos mediante la escala de Penn (Escala de frecuencia de espasmos).
4. Describir el beneficio que el Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg ha demostrado en la disminución de despertares nocturnos. (Mediante cuestionario de número de despertares)

5. Describir el beneficio que el Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg ha demostrado en el control de esfínteres y la constipación según la percepción del paciente.

## 7. Hipótesis

No aplica

## 8. Marco teórico

### 8.1 Definición

La Esclerosis Múltiple es una patología autoinmune desmielinizante inflamatoria, del sistema nervioso central, con una pérdida axonal y una desmielinización en áreas multifocales que lleva a una pérdida de oligodendrocitos.(1) Caracterizada multimodalmente por presentar formas atípicas, principalmente afecta a personas jóvenes en edad laboral productiva, con una prevalencia entre 50 y 200 por 100.000 habitantes, afectando al sistema nervioso central y generando síntomas como dolor, espasticidad, espasmos, disfunción urinaria, entre otros. (1)

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de McDonald para esclerosis múltiple.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios
2 o más brotes; 2 o más lesiones clínicas objetivas	Ninguno, la evidencia clínica es suficiente
2 o más brotes; una lesión clínica objetiva	Diseminación en espacio demostrada por: RMN o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RMN compatibles con EM o nuevo ataque clínico que afecte un sitio diferente
Un brote; 2 o más lesiones clínicas objetivas	Diseminación en tiempo demostrada por: RMN o segundo ataque clínico
Un brote; una lesión clínica objetiva	Diseminación en espacio demostrada por: RMN o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RMN compatibles con EM y diseminación en tiempo demostrada por: RMN o segundo ataque clínico
Clínica indicativa de EM progresiva primaria	LCR positivo y diseminación en espacio demostrada por ( <i>al menos uno</i> ): evidencia en RMN de 9 o más lesiones cerebrales en T2; 2 o más lesiones en médula espinal; 4-8 lesiones cerebrales y una lesión de médula espinal; PE positivos con 4-8 lesiones en la RMN; PE positivos con menos de 4 lesiones cerebrales y más de una lesión en la médula espinal y diseminación en tiempo demostrada por: RMN o progresión continuada por un año

*Nota.* Adaptada de Revisión de la esclerosis múltiple. A propósito de un caso. Martínez-Altarriba MC.et al. Semergen [Internet]. 2015;41(5):261–5.

Entre los países de Latinoamérica, Colombia se encuentra en un puesto intermedio en lo referente al riesgo de padecer de esclerosis múltiple, en la clasificación de bajo, mediano y alto riesgo regional, para el periodo de 2009 a 2013 con una prevalencia de 7.51/100.000 habitantes, pero en la ciudad de Bogotá la prevalencia es de 16.25/100.000 habitantes frente a la reportada en el año 2007 la cual era 4,41/100.000 habitantes, característica que ubica a la capital de Colombia como una ciudad Cosmopolita de riesgo intermedio de padecer esclerosis múltiple, frente a otras capitales del mundo, además la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, en una razón de 2.4:1, con una mayor riesgo de mortalidad en la población femenina de 0,5 superior a la masculina, la forma de presentación más frecuente es la recaída-remisión (R-R), principalmente con síntomas motores, seguido de neuritis óptica.

La discapacidad leve es prevalente y tiene que ver con factores, ambientales, socioeconómicos y relacionados con el sistema de salud, las recaídas y la rehabilitación en ocasiones catalogada como una patología de alto costo(2)(3)(23).

La mortalidad de la esclerosis múltiple ha aumentado al 50% relacionada propiamente con la enfermedad, si se cursa con enfermedades crónicas aumenta el riesgo y la forma progresiva primaria tiene una tasa de supervivencia menor (3).

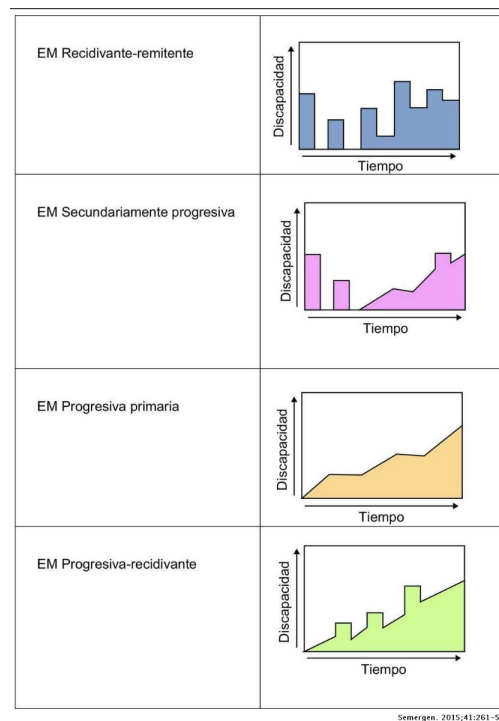
En Colombia por su gran diversidad étnica no hay una clara asociación genética, aunque en algunas personas se ha encontrado alelos HLA-DRB1, que de algún modo puede contribuir a que exista una susceptibilidad de aparición de la esclerosis múltiple, (3).

## 8.2 Clasificación de la esclerosis múltiple

De acuerdo con el curso de la patología se encuentra Remitente-recurrente, los pacientes en un 85% cursan con síntomas neurológicos que son recuperables, si se llega a establecer 10 a 20 años después, disminuyendo las formas remitentes se habla de una secundaria progresiva, empeorando los síntomas neurológicos.

La primariamente progresiva, donde el 15% tienen síntomas neurológicos progresivos sin episodios de remisión desde un inicio. Existe un subtipo llamada progresiva recurrente con una progresión lenta, pocas recaídas, se presenta en personas de mayor edad, con pocas alteraciones a nivel cerebral y espinal. (4)

**FIGURA 1.** Clasificación del fenotipo de la esclerosis múltiple.



*Nota.* Adaptada de Revisión de la esclerosis múltiple. A propósito de un caso. Martínez-Altarriba MC.et al. Semergen [Internet]. 2015;41(5):261–5.

### **8.3 Espasticidad en esclerosis múltiple**

La espasticidad puede ser causada por diferentes entidades, por ejemplo, accidente cerebrovascular, parálisis cerebral, también la hipoxia cerebral o trauma craneoencefálico esclerosis múltiple entre otras entidades, (6) la espasticidad se ha definido tradicionalmente, como un incremento de tono velocidad dependiente al estiramiento pasivo, resultante de una lesión de la motoneurona superior.

Sin embargo, una alteración del control sensorio-motor, puede generar una activación que puede ser involuntaria, intermitente o sostenida de los músculos. (6)

Teniendo en cuenta los signos de motoneurona superior se define como una actividad hiperactiva muscular que es involuntaria en presencia de daño central, se puede evidenciar rigidez, espasmo, distonía o una mezcla de estos, puede existir complicaciones como contracturas o dolor, éste puede ser atribuida a cambios en estructura del músculo, causando acortamiento de la fibra, cambios que pueden aparecer hasta 6 semanas después, lo anterior abarca situaciones más complejas que el exclusivo componente relacionado con el incremento de tono velocidad dependiente.(5)(6)

La espasticidad se asocia a complicaciones como úlceras de decúbito, contracturas, deterioro de la higiene personal, aislamiento social, alteraciones del sueño, espasmos dolorosos y trastorno de la marcha. (5)(7)

Existen diferentes signos referentes al daño de la motora neurona superior, como signos positivos tenemos hiperreflexia, clonus, signo de Babinski positivo y signos negativos como debilidad, fatiga y destrezas reducidas. (5)

La espasticidad afecta en un 60% a las personas que padecen de esclerosis múltiple, está relacionado con la cronicidad de la enfermedad, razón por la cual afecta el sueño en las personas con esclerosis múltiple, induce a aumento del dolor, limitando de manera importante al paciente, además de afectar a sus cuidadores. (1)(5)

#### **8.4 Fisiopatología esclerosis múltiple**

En la Esclerosis Múltiple existe un daño de los tejidos del sistema nervioso central, causado por celular proinflamatorias, (8) la relación con factores ambientales como la fiebre tifoidea, la exposición algunos virus como el virus del Epstein Barr, la varicela, el virus del Herpes humano tipo 6, neumonía por micoplasma, otros como el cigarrillo, los déficit de vitamina D y B12, la alimentación y la exposición a Rayos UV,(8)(9) llevan a 3 aspectos clásicos relacionados en la fisiopatología, inflamación perivenosa, desmielinización y gliosis,(4) en un proceso inflamatorio la mielina es destruida liberando diferentes proteínas, como la proteína básica de la mielina, estas proteínas cuando están libres son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, activando el complejo receptor de células T, estos linfocitos pertenecen a una población que permiten reaccionar a autoantígenos, estos linfocitos T solo pueden ingresar al sistema nervioso central, si tienen una expresión de integrinas, que va a permitir la unión con a la superficie endotelial, luego con la ayuda de metaloproteasas, van a inducir a proteólisis, ya estos linfocitos anómalos en el ecosistema relacionado con el sistema nervioso central pueden desencadenar 2 tipos

de respuesta inmunológica, la TH1 y la TH2, la respuesta característica de la esclerosis múltiple está en relación con la respuesta humoral TH2 produciendo interleuquinas IL4,IL5, IL6, IL10 e IL13,(4) lo que activa a los macrófagos dando inicio a la lesiones en la esclerosis múltiple, el resultado es la fagocitosis de la mielina importante para la conducción y la protección del axón, prolongando el impulso nervioso, cambiando la fisiología saltatoria, lo que lleva a la aparición de los diferentes síntomas, en ocasiones este daño se intensifica en lo que conlleva cambios membranales que se prolongan en el tiempo llevando a un deterioro del sistema nervioso central, siendo irreversible, lo que se relacionan con la incapacidad.

## **8.5 Opciones terapéuticas**

Las opciones terapéuticas están encaminadas a prevenir la incapacidad, dar un mejor manejo a lo relacionado con las recaídas, disminuir tiempos de duración, frecuencia de presentación y la gravedad de los síntomas, los tratamientos actuales básicamente se dividen en 3 grupos los modificadores de la enfermedad, los de control de exacerbaciones en fases agudas y los encaminados a tratar síntomas de presentación de la enfermedad, para el manejo de la patogenia autoinmune, con el mínimo de presentación de efectos secundarios que es una característica que lo convierte en un medicamento ideal, tenemos algunos de estos modificadores son la Azatioprina, Mitoxantrona, ciclofosfamida, metilprednisolona, otros tratamientos inmunomoduladores como los interferones beta 1a y 1b, teniendo en cuenta el anterior grupo de medicamentos, tenemos otros que van a formar parte del tratamiento, que nos van a ayudar a manejar las exacerbaciones, básicamente se relaciona con el uso de corticoides, plasmaféresis y hormona adrenocorticotropa, en último renglón tenemos los medicamentos que van a estar encaminados a tratar los diferentes síntomas en la Esclerosis Múltiple.(4)

Algunos medicamentos están direccionados para el manejo de síntomas como la Carbamazepina para el manejo de dolor manejo de neuralgia del trigémino, fluoxetina para el manejo de la depresión, fatiga, entre otros medicamentos.

Para síntomas como la espasticidad refractaria al tratamiento, se ha abierto la posibilidad del uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol / cannabidiol en una proporción de 1:1, por vía bucal en aerosol, derivado de una copia de Cannabis sativa L, el principio activo principal tetrahidrocannabinol actúa como agonista parcial en los receptores de cannabinoides humano (CB 1 y CB2), modular los efectos de excitadores (glutamato) y neurotransmisores inhibidores (ácido gamma-aminobutírico),(7)(9)(17) se convierte en una opción de tratamiento a la espasticidad moderada a severa, donde clásicamente se ha dado uso a medicamentos como el baclofeno, tizanidina, dantroleno, benzodiazepinas y clonazepam.(4)

Las plantas Cannabis sativa L, contiene el compuesto más abundante y que tiene beneficios terapéuticos, entre los 60 o más cannabinoides que hacen parte, llamado el delta -9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol, actúan principalmente en los receptores cannabinoides los CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central, y los CB2 se pueden encontrar en la periferia incluyendo el sistema inmune, cada compuesto tiene efectos principales como el tetrahidrocannabinol que incluye la analgesia, relajación muscular, efectos antieméticos y efectos psicoactivos, por el contrario el cannabidiol tiene un efecto anticonvulsivante ansiolítico, actividad antioxidante y los dos comparten la relajación muscular, lo que le da la característica en el tratamiento relacionado a la espasticidad en la Esclerosis Múltiple. (14)

## **8.6 Propiedades farmacodinámicas**

El tetrahidrocannabinol y cannabidiol, actúa como una agonista parcial en los receptores CB1 y CB2 imitando la acción de los endocannabinoides, puede modular los efectos de los neurotransmisores como el glutamato principal neurotransmisor excitatorio y mejorar los efectos del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA).(7)

Se ha informado que el CBD actúa de forma sinérgica con el THC, antagonizando la actividad psicotrópica y sedante, pero potenciando los posibles efectos terapéuticos mediados por los cannabinoides. (7)

La respuesta para disminuir la espasticidad ha sido positiva con el uso de tetrahidrocannabinol y cannabidiol, con una respuesta pronta a los 10 min, con una respuesta de casi 40% de reducción de la espasticidad a las 2 horas. Arrojando una respuesta positiva además a la reducción de los espasmos, realmente otros efectos que han sido descritos son mínimos, como la elevación de la frecuencia cardiaca, la ansiedad, tampoco han generado dosis tóxicas frente a dosis dependiente de respuesta. (9)

## **8.7 Protocolos de manejo con delta-9-tetrahydrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg**

El medicamento requiere un periodo inicial de ajuste progresivo (escalonado) de la dosis inicial para alcanzar la dosis óptima.

La cantidad y el momento de las pulverizaciones varían en cada paciente. Se deben seguir las instrucciones del médico o enfermera para ajustar su dosis.

Paso 1. Anotar la fecha en la que se inicia el tratamiento en la tabla Seguimiento de la dosis diaria.

Paso 2. Anotar el número de pulverizaciones que ha efectuado en ese día por la mañana.

Paso 3. Anotar el número de pulverizaciones que ha efectuado en ese día por la tarde.

Paso 4. Completar la última columna de la tabla con el total de pulverizaciones efectuadas el primer día de tratamiento.

Paso 5. Repetir a diario los pasos previos para completar la tabla de Seguimiento de la dosis diaria.

Si se experimenta cualquier efecto adverso (por ejemplo, mareo), se ajusta la dosis de forma lenta y progresiva. Cuando desaparezcan los efectos adversos o si empeoran los síntomas de espasticidad, aumentar la dosis según la pauta

### **8.8 Período de mantenimiento:**

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

## **8.9 Evaluación por parte del médico**

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación anti espástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe evaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10 (ver sección 5.1). El beneficio del tratamiento a largo plazo debe ser evaluado periódicamente.

## 9. Metodología

### 9.1 Tipo de estudio

Descriptivo retrospectivo.

### 9.2 Población y muestra

Pacientes de régimen contributivo, valorados en el servicio de consulta externa de medicina física y rehabilitación en una IPS en la ciudad de Bogotá, Colombia, entre septiembre del 2018 hasta febrero del 2021, los cuales contaban con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple y en quienes se hizo uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg como tratamiento.

### 9.3 Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de Esclerosis Múltiple, quienes recibieron algún tipo de manejo para la espasticidad sin respuesta al tratamiento y que estuvieron de acuerdo en participar y asistir a los controles con el seguimiento estricto del medicamento objeto del estudio.

Así mismo se incluyeron pacientes mayores de edad que recibieron manejo con Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg durante 2 años.

### 9.4 Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Pacientes que no estuvieran de acuerdo con el uso del medicamento.
- Pacientes que no asistieron a cita de control 1 mes después del inicio del medicamento.

**Tabla 2.** Tabla de variables

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad, IMC	Variable continua	Último año cumplido.	Cuantitativa discreta: por años
Sexo	Variable nominal	Sexo con el que se identifica un individuo	Cualitativa nominal: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Masculino</li> <li>● Femenino</li> </ul>
Tipo de esclerosis múltiple	Variable nominal	Tipo de esclerosis múltiple	Cualitativa nominal: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Recurrente remitente</li> <li>● Secundaria progresiva</li> <li>● Primaria progresiva</li> <li>● Progresiva recurrente</li> </ul>
Reducción puntaje espasticidad	Variable ordinal	Número de espasmos (Numérico de 0 a 4)	Cuantitativa: Escala de Penn
Reducción del puntaje de VAS dolor	Variable ordinal	Número en escala ( Medida numérica de 0 a 10 )	Cuantitativa: Puntaje de VAS dolor

Reducción de número de despertares nocturno	Variable continua	Número de despertares nocturnos (Numérico de 0 a 20)	Cuantitativa : Número de despertares
Mejoría en el puntaje -EQ-5D calidad de vida	Variable ordinal	Medida mediante escala numérica de 0 a 100	Cuantitativa: Escala EQ-5D calidad de vida
Episodios de incontinencia urinaria		Medida mediante escala numérica de 0 a 20	Cuantitativa: Cuestionario
Constipación	Variable ordinal	Se refiere al tránsito intestinal poco frecuente	Cuantitativa: Cuestionario

### 9.5 Métodos y técnicas para la recolección de la información

Previa autorización de la Ips Rangel en Bogotá, Colombia se procedió a realizar una revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que hayan usado cannabis (Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg) en la consulta externa.

Inicialmente se buscaron pacientes en la consulta a los que se les hubiera formulado el medicamento aprobado por el INVIMA (Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg).

Se realizó revisión de las historias clínicas de manera retrospectiva entre septiembre del 2018 hasta febrero del 2021 y de las diferentes consultas de control para así evaluar la evolución.

Otra de las actividades que realizaron el programa es el seguimiento de diferentes variables clínicas. El formato de datos clínicos, el cual se anexa (Anexo 4) El anterior se diligenció en diferentes momentos de la línea de tiempo.

El formato incluyó en la evaluación inicial un diligenciamiento basal, a las 4 semanas, 8 semanas, tres meses, seis meses y un año.

Dentro del documento se contemplaron variables observadas en la tabla como las siguientes: días de titulación, dosis efectiva, escala de espasticidad, presencia o no de dolor, número de espasmos al día, despertares nocturnos, causa de la interrupción del sueño, frecuencia urinaria 24 horas, episodios de incontinencia urinaria, episodios de urgencia urinaria, calidad de vida, tratamiento anti espástico de primera línea, Escala NRS Severidad Constipación.

Finalmente se realizó el estudio de una serie de casos, analizando 11 pacientes de régimen contributivo, valorados en el servicio de consulta externa de medicina física y rehabilitación en la ciudad de Bogotá. En los que se decidió dar manejo con Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg, vía aspersiones bucales hasta un máximo de 12 aspersiones al día.

La selección de pacientes se realizó teniendo en cuenta, la sintomatología de espasticidad presente, tratamiento previo no satisfactorio, eventos adversos o poca tolerancia a medicamentos orales de primera línea, como baclofeno, tizanidina y miorelajante local tipo toxina botulínica. Se les realizó seguimiento y titulación progresiva mediante el programa de apoyo al paciente.

Los responsables de la recolección de los datos fueron la Doctora Paola Díaz coordinadora del Programa de Dolor en la IPS Rangel, la Doctora Solimar Yonaira Alvarez Fajardo y la Doctora NezaMelissa Caycedo Dajud Residentes de Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad el Bosque.

## **10. Consideraciones éticas**

De acuerdo a la Resolución 8430 para investigación en seres humanos en Colombia, esta es una investigación sin riesgo por lo tanto no se requirió consentimiento informado por tratarse de una revisión de historias clínicas.

El presente estudio no requiere aval del comité de ética médica debido a que es un estudio descriptivo basado en la recolección y revisión de datos de historias clínicas de una terapia ya aprobada que recibieron los pacientes, lo cual no genera ningún riesgo para los pacientes.

El Anteproyecto se presentó al Comité de Investigaciones de la institución para su respectiva aprobación.

## 11. Cronograma

**Tabla 3. Cronograma**

ACTIVIDAD	MES 1-2	MES 2-5	MES 6-12	MES 12-15	MES 15- 18
<i>Realización de anteproyecto</i>	■				
<i>Presentación a asesor epidemiológico</i>		■			
<i>Correcciones del anteproyecto con el asesor epidemiológico.</i>		■			
<i>Recolección de la información, autorización de datos por parte de la IPS Rangel.</i>			■		
<i>Crear tablas de resultados y sintetizarlos.</i>				■	
<i>Análisis de los resultados y discusión</i>				■	
<i>Presentación</i>					■
<i>Difusión y conclusiones.</i>					■
<i>Publicación.</i>					■

## 12. Presupuesto

La financiación de este estudio de investigación corrió por cuenta propia de las investigadoras de la siguiente manera:

**Tabla 4.** Relación de rubros para el estudio.

Rubros/Fuentes	Cant.	Descripción	Valor Individual	Total en COP	Total, desembolso	Apoyo entidad financiera	Universidad Contrapartida	Otras entidades
<i>Personal</i>								
<i>Inv. Principal</i>	1	Investigación	4.000.000	4.000.000	0	0	0	0
<i>Subtotal</i>	<b>3</b>		<b>7.000.00</b>	<b>7.000.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Materiales</i>								
<i>Papelaría</i>								
<i>Papel Carta</i>	1	Resma	10.000	10.000	0	0	0	0
<i>Empaste documento final</i>	1	Unidad	100.000	100.000	0	0	0	0
<i>Cartucho Impresora</i>	1	Unidad	50.000	50.000	0	0	0	0
<i>CD</i>	3	Unidades	1.000	3.000	0	0	0	0
<i>Subtotal</i>	<b>6</b>		<b>161.000</b>	<b>163.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Equipos</i>					0	0	0	0
<i>Computador</i>	1	Unidad	4.000.00	4.000.00	0	0	0	0
<i>Impresora</i>	1	Unidad	500.000	500.000	0	0	0	0
<i>Subtotal</i>	<b>2</b>		<b>4.500.000</b>	<b>4.500.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Viajes</i>					0	0	0	0
<i>Terrestre-pasajes</i>	0		0	0	0	0	0	0
<i>Subtotal</i>	<b>0</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>% de imprevistos</i>	0		0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>		<b>11.661.000</b>	<b>11.663.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

### **13. Resultados**

La muestra del presente estudio fue representada por 11 pacientes en total, todos los participantes fueron de nacionalidad colombiana de los cuales, seis (54.5%) fueron de sexo femenino, con edad promedio de 48.5 (DE= 12.1, rango = 35 - 72) años para ambos sexos.

La recolección de datos se realizó de manera retrospectiva, inicialmente basal, un seguimiento de las historias clínicas en consulta de fisiatría desde el mes uno, a los tres meses después del inicio del medicamento, con una recolección final de datos en el intervalo de tres a seis meses, el cual fue el período total de seguimiento para el presente estudio.

En cuanto al fenotipo de esclerosis múltiple confirmado por neurología y en seguimiento por medicina física y rehabilitación, seis (54.5%) pacientes tenían esclerosis múltiple secundaria progresiva, tres (27.2%) pacientes con diagnóstico de fenotipo primaria progresiva y dos (18.1%) pacientes con fenotipo recaída remisión. (Tabla 5).

**Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas**

<b>Característica</b>	<b>N</b>
<b>Edad (años)</b>	
Promedio	48.5
DE	12.1
Rango	35 - 72
<b>Sexo n (%)</b>	
Femenino	6 (54.5)
Masculino	5( 45.5)
<b>Tipo de EM n (%)</b>	
Primaria progresiva	3 (27.27)
Secundaria progresiva	6 ( 54.5)
Recaída remisión	2 (18.18)

<b>Valoración inicial n (%)</b>	
Espasticidad	11 (100)
Dolor	7 (63.6)
Incontinencia urinaria	6 (54)
Interrupción sueño*	10 (90.9)
Espasmo musculares	5
Disfunción urinaria	13
Sin dato	1
Causa desconocida	14

*DE desviación estándar, EM Esclerosis Múltiple.*

*\* Las causas de interrupción del sueño fueron obtenidas de las historias clínicas en las 3 valoraciones realizadas a los pacientes.*

Los pacientes tuvieron valoración de la sintomatología mediante escalas subjetivas como la escala numérica del espasticidad ( NRS) , la escala visual análoga de dolor ( EVA) , el número de espasmos al día, número de despertares nocturnos, episodios de incontinencia urinaria y calificación subjetiva del paciente en constipación. Las anteriores escalas fueron medidas de manera numérica y se encuentran descritas a continuación.

Al inicio del estudio todos los pacientes incluidos presentaban algún grado de espasticidad, siete (63.6%) pacientes tenían dolor, seis (54%) pacientes cursaban con incontinencia urinaria y diez (

90.9%) pacientes presentaban despertares nocturnos o interrupciones del sueño por diferentes causas. (Tabla 2).

Del total de pacientes, ocho (72.7%) habían recibido tratamiento de primera línea para la espasticidad con Baclofeno, dos (18.1%) pacientes recibieron Toxina Botulínica y tres (27.2%) pacientes recibieron Baclofeno y Toxina Botulínica concomitantemente; a pesar de lo cual no tuvieron mejoría de la sintomatología.

Con relación al manejo del dolor dos (18.1%) pacientes recibieron neuromoduladores como Pregabalina, Carbamazepina o Gabapentina, con respuesta según la escala visual análoga del dolor de cuatro sobre diez en promedio al inicio del estudio.

Un (9%) paciente recibió manejo con Darifenacina (antimuscarínicos), medicamento usado para la incontinencia urinaria, sin mejoría de la sintomatología (Tabla 6).

**Tabla 6 .** Manejo farmacológico de los pacientes con EM antes del uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg.

<i>Pacien- te</i>	<i>Baclofe- no</i>	<i>Toxina botulínica</i>	<i>Pregabal- ina</i>	<i>Gabapen- tina</i>	<i>Carbamaz- epina</i>	<i>Clonazep- am</i>	<i>Darifen- cina</i>	<i>No</i>
<b>1</b>	X							
<b>2</b>	X			X				
<b>3</b>		X						
<b>4</b>		X	X		X	X		
<b>5</b>	X	X						
<b>6</b>	X	X						
<b>7</b>	X	X						
<b>8</b>							X	
<b>9</b>								X
<b>10</b>								X
<b>11</b>								X

*No: No habían usado ningún medicamento.*

La espasticidad según la escala NRS, mostró una disminución del valor basal promedio de 7.09 a 5.3 y 4.72 en los primeros tres y seis meses respectivamente, esta disminución fue estadísticamente significativa a los seis meses ( $P= 0.012$ ).

Referente a la escala visual análoga del dolor, se observó disminución del valor basal promedio de 4 a 1.8 y 2.6 en los primeros tres a seis meses respectivamente, sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa a los tres meses ( $P= 0.126$ ), ni a los seis meses ( $P= 0.332$ ). Con respecto a la presentación del número de espasmos al día, con un valor promedio basal de 7.8 a 7 a los tres y seis meses de seguimiento no fue estadísticamente significativo ( $P= 0.784$ ) para los 3 meses y ( $P= 0.773$ ) para los seis meses.

En cuanto a los despertares nocturnos, el valor promedio basal disminuyó de 2.82 a 0.78 a los tres y seis meses, sin ser estadísticamente significativo ( $P= 0.062$ ).

El número de episodios de incontinencia urinaria también disminuyó del valor basal promedio de 4.55 a 2.22 y 1.5 a los tres y seis meses respectivamente. Sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa ( $P= 0.091$ ).

En la valoración de la constipación, se encontró disminución del valor basal promedio de 4.66 a los 3 meses a 3.14 y 3.67 a los 6 meses respectivamente, este resultado no fue estadísticamente significativo. ( $P= 0.606$ ). Los resultados se resumen en la tabla (Tabla 7)

**Tabla 7.** Resultados de las variables evaluadas

		PROMEDIO	DE	P
Espasticidad	Basal	7,09	2,07	
	1-3 meses	5,3	3,1	0.147
	3-6 meses	4,22	2,54	0.012*
EVA	Basal	4,0	3,29	
	1-3 meses	1,8	2,37	0.126
	3-6 meses	2,6	3,14	0.332
# Espasmos/ día	Basal	7,82	5,84	
	1-3 meses	7	7,38	0.784
	3-6 meses	7	6,69	0.773
# Despertares nocturnos	Basal	2,82	2,93	
	1-3 meses	0,78	1,12	0.064
	3-6 meses	0,78	1,03	0.062
# Episodios incontinencia urinaria	Basal	4,55	4,68	
	1-3 meses	2,22	3,25	0.222
	3-6 meses	1,56	2,00	0.091
Constipación	Basal	4,67	4,67	
	1-3 meses	3,14	2,97	0.463
	3-6 meses	3,67	3,29	0.606

*DE: Desviación estándar, P: P estadísticamente significativa, EVA: Escala visual análoga del dolor \* P estadísticamente significativa.*

Es importante destacar que las reacciones adversas fueron detalladas y descritas de manera cualitativa por los pacientes en las diferentes consultas médicas realizadas, encontrando que el efecto adverso más frecuente fue sensación de mareo en cinco (54.54%) pacientes, seguido por alteraciones gastrointestinales (estreñimiento en un 36%, náuseas en un 25% y diarrea en un 50%). Adicionalmente el 18% de los pacientes presentó somnolencia. Los otros eventos reportados fueron incontinencia urinaria, fatiga, poliuria y astenia.

## 14. Discusión

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica discapacitante que afecta a la población joven en etapa de edad productiva, ha sido nombrada por algunos expertos como la gran simuladora, advirtiendo el compromiso multisistémico que genera. (18)(23)

En Colombia se cuenta con opciones terapéuticas farmacológicas para la modulación de la espasticidad, la mayoría se encuentran en el sistema de financiación de medicamentos y están incluidos en el plan de beneficios de salud. Los medicamentos que son usados como primera línea para el manejo de la espasticidad son el baclofeno, la tizanidina, la toxina botulínica entre otros. Agotándose estas opciones, surge una nueva opción terapéutica, con el Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5m, que se encuentra disponible como spray bucal.

En el presente estudio se describieron los hallazgos obtenidos con el tratamiento de los síntomas de la esclerosis múltiple con Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg en una IPS en Bogotá, Colombia.

Este medicamento ha demostrado su efectividad al modular el tono muscular, el dolor, entre otros síntomas. Lo anterior concuerda con lo que se evidenció en el estudio observacional realizado por I. Cimas-Hernando (19) en donde existió una mejoría de la espasticidad del 65,6% ( $p = 0,004$ ) y la escala visual analógica disminuyó su puntuación un 49,2% ( $p = 0,026$ ) o en ensayos clínicos como el multicéntrico realizado por A. Novotna en donde de los 572 sujetos inscritos, 272 lograron una mejora  $\geq 20\%$  en el control de la espasticidad después de 4 semanas de tratamiento.

Sin embargo, a pesar de ser un medicamento aprobado por el INVIMA desde hace varios años, la evidencia científica ha limitado un poco su uso, la indicación del medicamento, sus beneficios, reacciones adversas y cómo se comportaría al usarlo en la población Colombiana. (19)

Los resultados clínicos mostraron una reducción en todos los síntomas, siendo sólo estadísticamente significativo para la espasticidad ( $P = 0,012$ ); esta significancia estadística se vio reflejada a los 6 meses de seguimiento. Lo anterior concuerda con revisiones sistemáticas realizadas previamente como la realizada por Nielsen (15) en donde se describieron 11 revisiones sistemáticas que proporcionaron datos de 32 estudios, incluidos 10 ECA de calidad moderada a alta. Cinco revisiones concluyeron que había evidencia suficiente de que los cannabinoides pueden ser efectivos para los síntomas de dolor y/o espasticidad en la EM, en donde los beneficios de los cannabinoides generalmente se observan en las primeras 4 semanas del estudio. Basados en esta observación se podría sugerir que el medicamento utilizado en un periodo de mínimo 4 semanas podría ayudar a disminuir los síntomas. (15)

En cuanto a los otros síntomas, como por ejemplo la evaluada en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en Londres, Reino Unido por RBC Kavia, et al (12), donde se incluyeron grupos paralelos en 135 sujetos aleatorizados con EM y vejiga hiperactiva el cual evidenció una reducción significativa con el uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5m, en el número de micciones diurnas y el número total de micciones por 24 h, al igual que el número de episodios de despertares nocturnos ( $p = 0.044$ ,  $p = 0,01$  respectivamente), el Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg fue significativamente superior al placebo en todos los niveles de severidad de la nocturia, pero el tamaño del efecto fue mayor para los sujetos más gravemente afectados, el 16% de los sujetos en tratamiento activo quedaron libres de nicturia

lo que evidenció un beneficio en disminuir el dolor, los espasmos musculares y los problemas del tracto genitourinario (12), al igual que lo descrito en la literatura, en el presente estudio, se encontró reducción en el número de despertares nocturnos, episodios de incontinencia urinaria y constipación, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.

En relación con los efectos adversos reportados, el más frecuente fue mareo, lo que concuerda con los datos epidemiológicos descritos previamente a nivel mundial en donde el mareo ocupó un 27.5%. Adicionalmente cabe resaltar el estudio realizado en el año 2014 por Richard Hosking y John Zajicek (20) donde concomitantemente los efectos adversos más presentados estuvieron relacionados con mareo (18%), seguido por cefalea (6%), vómito (6%) y náuseas (5%) entre otros evaluados, los cuales llevaron al retiro de los pacientes del estudio, sin embargo se debe tener en consideración que la gravedad de los mismos pueden variar con la presentación de los síntomas, a pesar de lo anterior, aún falta evidencia científica que estime los efectos adversos y la forma de minimizarlos; así como las interacciones medicamentosas con los otros tratamiento farmacológicos a los que están expuestos estos pacientes.

Como gran limitación del presente estudio, se resalta el pequeño tamaño de la muestra, sin embargo, los estudios clínicos con seres humanos y el uso de Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg han sido escasos en los últimos años, la mayoría miden sus resultados a corto plazo (es decir, hasta 12 semanas) y se desconoce el comportamiento del medicamento a largo plazo. Por lo anterior el uso terapéutico del cannabis es objeto de investigación médica y debate público. (3)(9)

Una de las fortalezas de este estudio fue la descripción del comportamiento al uso del medicamento en Colombia y los posibles beneficios en el manejo de la sintomatología en la esclerosis múltiple. Hasta donde los investigadores indagaron en la literatura no se encontró ningún reporte similar en Colombia. Lo anterior puede ser dado por la pequeña población que se atiende de pacientes con esclerosis múltiple que no responde a manejo de primera y segunda línea. Dicho lo anterior este estudio a pesar de tener una muestra pequeña puede brindar un camino nuevo de investigación haciéndose indispensable la realización de estudios clínicos que puedan identificar de manera objetiva la efectividad del uso del delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg en el manejo de la espasticidad en los pacientes con EM.

## **15. Conclusión**

En el presente estudio la muestra de los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron manejo con Delta-9-tetrahidrocannabinol 2.7mg / cannabidiol 2.5mg tuvo mejoría en todos los síntomas con este tratamiento, sin embargo, solamente la espasticidad tuvo una diferencia estadísticamente significativa a los 6 meses de tratamiento.

En Colombia este fármaco cannabinoide se encuentra aprobado y disponible para el manejo de la espasticidad de moderada a grave en los pacientes con esclerosis múltiple refractarios a otros tratamientos, sin embargo, se requiere más evidencia científica que refuerce el uso del medicamento para el manejo de los síntomas de la esclerosis múltiple, así como sus efectos adversos, los cuales pueden estar presentes por la patología de base y no completamente atribuibles al uso del medicamento.

## 16. Referencias bibliográficas

1. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis: Sativex for refractory spasticity in MS. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011;18(9):1122–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>
2. Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2007;28(1):33–8. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000097854>
3. Luis A. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia Current state of multiple sclerosis in Colombia Trabajo original Cheryl E. In: Margarita Otálora Esteban. Camilo Castañeda-Cardona.
4. Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL, editors. *Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica*R.
5. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(4):856–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8759-1>
6. Sepúlveda P, Bacco JL, Cubillos A, Doussoulin A. Espasticidad como signo positivo de daño de motoneurona superior y su importancia en rehabilitación. *CES Med* [Internet]. 2018;32(3):259–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.7>
7. Syed YY, McKeage K, Scott LJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs* [Internet]. 2014;74(5):563–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0197-5>
8. Goodin DS. The pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* [Internet]. 2015;6:2–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cen3.12261>
9. Sastre-Garriga J, Vila C, Clissold S, Montalban X. THC and CBD oromucosal spray (Sativex®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2011;11(5):627–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/ern.11.47>
10. Propacífico.org. [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://propacífico.org/wp-content/uploads/2021/12/colonrecto15dic.pdf>
11. Chong MS, Wolff K, Wise K, Tanton C, Winstock A, Silber E. Cannabis use in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2006;12(5):646–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506070947>
12. Kavia RBC, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2010;16(11):1349–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510378020>
13. Martínez-Altarrriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *Semergen* [Internet]. 2015;41(5):261–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semereg.2014.07.009>

14. Suero-García C, Martín-Banderas L, Holgado MÁ. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharm* [Internet]. 2015;56(2):77–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s2340-98942015000200002>
15. Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W, et al. The use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: A systematic review of reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2018;18(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-018-0814-x>
16. Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Libr* [Internet]. 2003; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001332>
17. Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Rev Neurol*. 2012;54:613–28
18. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J* [Internet]. 2017;19(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
19. Cimas-Hernando I, Pato-Pato A, Lorenzo-González JR, Rodríguez- Constenla I. Evaluación de eficacia y tolerabilidad de Sativex® en uso compasivo. *Rev Neurol*. 2015;60:202–6.
20. Hosking R, Zajicek J. Pharmacology: Cannabis in neurology--a potted review: Pharmacology. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(8):429–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.122>
21. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* [Internet]. 2002;325(7374):1212–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1212>
22. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflamm Res* [Internet]. 2020;69(6):549–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-020-01341-1>
23. Erazo DG, Jiménez Jaramillo LF, López Gil PA, López Rúaes DF, Marín Díaz S, Peñaloza Beltrán MM, et al. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA RELACIÓN ENTRE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y LA CALIDAD DE VIDA. *Rev investig Univ Quindío* [Internet]. 2018;28(2):34–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.33975/riuuq.vol28n2.7>

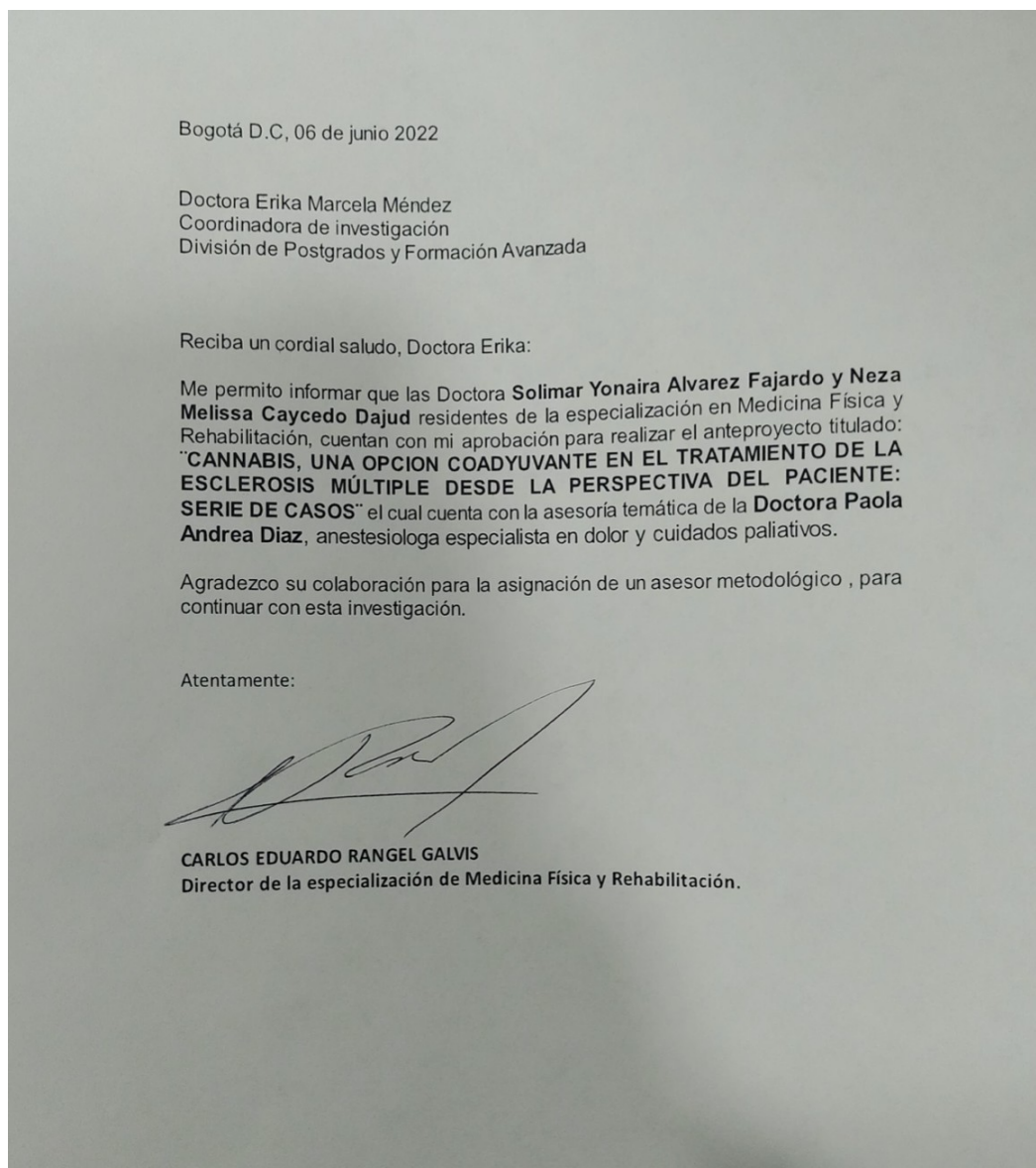
## 17.Anexos

Anexo 1. Carta de autorización del Director de la Residencia dirigida a la Dra Erika

Anexo 2 Formato de recolección de datos clínicos.

Anexo 3. Registro INVIMA.

*Anexo 1. Carta de autorización de la Ips Rangel, en la recolección de datos.*



Anexo 2. Formato de recolección de datos clínicos.

<b>Número de paciente:</b>		<b>Edad</b>		
<b>Sexo:</b>	<b>Régimen:</b>			
<b>Tipo de esclerosis:</b>	<b>CIE10</b>	<b>Ciudad:</b>		
<b>Años desde el diagnóstico:</b>				
<b>Medicamentos concomitantes o previos utilizados</b>	<b>Politómica</b>	<b>Si ¿Cuál?</b>	<b>No</b>	
	<b>Baclofeno Tizanidina</b>	<b>Si ¿Cuál?</b>	<b>No</b>	
	<b>Gabapentina Benzodiazepinas</b>	<b>Si ¿Cuál?</b>	<b>No</b>	
	<b>Pregabalina</b>	<b>Si ¿Cuál?</b>	<b>No</b>	
<b>Días de titulación:</b>		<b>Dosis efectiva por paciente:</b>		
<b>Aspecto a Evaluar</b>	<b>Definición variable</b>	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>
<i>Fecha del seguimiento</i>	<i>Formato DD/MM/AAAA</i>			
<i>Escala de espasticidad (NRS)</i>	<i>Numérico de 0 a 10</i>			
<i>Presencia o no de dolor</i>	<i>Dicotómica Sí / No</i>			
<i>Escala Visual Análoga del Dolor</i>	<i>Numérico de 0 a 10</i>			
<i>Nº de espasmos al día</i>	<i>Numérico de 0 a 20</i>			
<i>Nº de despertares nocturnos</i>	<i>Numérico de 0 a 20</i>			
<i>Causa de la interrupción del sueño</i>	<i>Politómica por espasmos por disfunción urinaria dolor</i>			
<i>Número de episodios de Incontinencia urinaria</i>	<i>Numérico de 0 a 20</i>			
<i>Puntaje encuesta de calidad de vida Numérico de 0 a 100 (Siendo 0 el peor 100 el mejor) EQ-5D</i>	<i>Numérico de 0 a 100</i>			
<i>Escala NRS Severidad Constipación (estreñimiento) (Con- NRS, 0 "sin problemas" a 10 "peor síntoma posible").</i>	<i>Numérico de 0 a 10</i>			

**La escala de valoración numérica NRS (Numeric Rating Scale).** La escala NRS 10 es una escala numérica (0-10) es diligenciada por parte del paciente que valora la intensidad de los síntomas (0 =sin espasticidad; 10 = peor espasticidad posible en las 24 horas previas). Al validar la escala NRS se estableció que la magnitud mínima de mejora con significación clínica sería del 18%, considerando un 30% como una mejora importante.

N/A: No aplica

S/D : Sin dato

Anexo 3. Registro INVIMA.

<b>Producto</b>	SATIVEX
<b>Principio activo/Concentración/Forma farmacéutica</b>	Cada ml de solución para pulverización bucal contiene: 27 mg de Delta-9-Tetrahidrocannabinol (TCH), más 25 mg Cannabidinol (CBD)
<b>Registro Sanitario</b>	INVIMA 2016M-0017373
<b>Estado</b>	Vigente
<b>Vigencia</b>	2021-12-10
<b>Indicaciones</b>	Está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.