

## Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides

Celia Oreja-Guevara

**Resumen.** La espasticidad continúa siendo un síntoma prevalente de la esclerosis múltiple, y causa una importante discapacidad y un gran deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Se han producido importantes avances en el tratamiento destinado a reducir los brotes de la esclerosis múltiple y modificar la evolución de la enfermedad, pero los tratamientos tradicionales sintomáticos en general y, en concreto, para la espasticidad tienen importantes limitaciones y su utilización real es inferior a la que sería de esperar. La vía de los cannabinoides abre un nuevo camino en este tratamiento. La combinación de delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol en proporción de 1 a 1, administrada mediante pulverizaciones bucales, y que ha sido autorizada ya en varios países, entre ellos España, permite actuar sobre los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> minimizando los efectos psicotrópicos tradicionales del cannabis. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, así como los estudios de extensión en diseño abierto a más largo plazo, han mostrado una clara eficacia en la reducción de la espasticidad y de los síntomas relacionados con la espasticidad (espasmos, rigidez, dolor, alteraciones del sueño...) en pacientes resistentes a otros tratamientos, con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, sin evidenciarse problemas de tolerancia, abuso o adicción. Será preciso seguir profundizando en la investigación de las múltiples posibilidades que brinda la vía de los cannabinoides.

**Palabras clave.** Cannabidiol. Cannabinoides. Delta-9-tetrahidrocannabinol. Dolor. Espasticidad. Esclerosis múltiple. Sistema endocannabinoide.

### Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central, con una fase inflamatoria y otra fase neurodegenerativa. Suele aparecer en personas jóvenes (edad media: 29 años) y causa grave discapacidad física y mental así como un deterioro importante de la calidad de vida [1]. Tiene una prevalencia global de entre 50 y 200 por 100.000 habitantes [2,3]. En diversos estudios realizados en distintas regiones españolas [4], se indican unas tasas de prevalencia de entre 32 (en Teruel) [5] y 73 (en Las Palmas) [6], 79,9 (en Osona) [7] o incluso 125 (en Málaga) [8] por 100.000 habitantes, y una incidencia estimada de entre 2,2 y 4,1 casos por 100.000 individuos/año, respectivamente. En la actualidad se pronostica que hay una prevalencia de 100 pacientes por 100.000 habitantes en España.

Morfológicamente la EM se caracteriza por inflamación, desmielinización y daño axonal, que es la alteración que muestra una mejor correlación con la progresión de la discapacidad [9]. Estas alteraciones causan una gran variedad de manifestaciones clínicas de diversa gravedad, pero con la acumulación progresiva de dichas lesiones la enfermedad va progresando hasta causar una discapacidad

importante [10]. Los costes económicos directos e indirectos derivados de esta discapacidad son muy elevados [11,12]. En España, se ha estimado que el coste medio total por paciente oscila entre 10.425 €/año cuando la puntuación de la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) es de 0-1 y 65.693 €/año cuando la EDSS es de 8-10 [13]. Los pacientes con EM tienen síntomas muy variados: alteraciones de la sensibilidad, parestias, temblor, diplopía, visión borrosa, alteraciones de los esfínteres, fatiga, alteraciones de la marcha, etc.

La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes e invalidantes asociados a la EM [14]. El grupo de trabajo europeo EU-SPASM (Support Network for the Assembly and Database for Spasticity Measurement) [15] la ha definido como una 'alteración del control sensitivo motor causado por una lesión de la motoneurona superior que se manifiesta en forma de una activación intermitente o sostenida de los músculos'. Una definición práctica y ampliamente utilizada es la propuesta por Rizzo et al [2] como 'un tono no habitual en los músculos, que se siente como una rigidez, sacudidas, calambres musculares en las piernas o los brazos, miembros rígidos y estirados o que sufren espasmos'. Desde un punto de vista fisiopatológico, se considera que las placas de mielina inhiben el control supraespi-

Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Madrid, España.

#### Correspondencia:

Dra. Celia Oreja Guevara. Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid.

#### Fax:

+34 913 303 182.

#### E-mail:

orejacbn@gmail.com

#### Conflicto de intereses:

La autora ha recibido honorarios como asesora en comités, como moderadora o ponente en congresos y reuniones científicas, y ha participado en ensayos clínicos y en otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Iddec, Bayer-Schering, Almirall, Sanofi, Merck-Serono, Teva y Novartis.

#### Agradecimientos:

Content Ed Net y Javier Mas, por su asistencia editorial.

#### Aceptado tras revisión externa:

26.07.12.

#### Cómo citar este artículo:

Oreja-Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol* 2012; 55: 421-30.

© 2012 Revista de Neurología

nal de la actividad refleja, con lo que causan un deterioro del movimiento funcional de los músculos; así pues, la espasticidad forma parte del síndrome de la motoneurona superior [15].

Se ha estimado que la espasticidad afecta a más del 60% de los pacientes con EM [16,17]. En un análisis de un registro estadounidense de más de 20.000 pacientes del North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) [2], tan sólo un 16% de los pacientes no presentaron espasticidad y un 31% sufría una espasticidad mínima, mientras que en un 19% era leve, en un 17% era moderada (afectaba con frecuencia a la actividad), en un 13% era grave (obligaba a modificar las actividades diarias) y en un 4% era muy grave (impedía por completo las actividades diarias). La espasticidad fue más grave en los varones y en los pacientes de mayor edad, y con un mayor tiempo de evolución de la EM; las puntuaciones de calidad de vida mostraron una disminución en relación inversa con la gravedad de la espasticidad. En una encuesta realizada *online* por la Multiple Sclerosis International Federation, a la que respondieron 487 personas en inglés y 205 en español, la mayor parte de los pacientes afectados indicaron que la espasticidad afectaba principalmente a ambas piernas (72,8%), y en la mayoría de los casos los síntomas eran de rigidez o tensión muscular (88,7%) [18].

En España, recientemente se han presentado los datos del estudio 6E, una encuesta realizada a 2.029 pacientes con EM [19]. Dos terceras partes de los pacientes presentaban espasticidad, y en el 40% de los casos ésta era entre moderada y muy grave. Se observó, asimismo, una correlación directa entre la gravedad de la espasticidad y la capacidad de deambulación, los espasmos, la disfunción urinaria y las alteraciones del sueño; y el estudio confirmó también el mayor consumo de recursos sanitarios. Sorprendentemente muchos de ellos no recibían un tratamiento para la espasticidad [20]. La presencia de espasticidad puede afectar muy negativamente a la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores, y de la familia [21]. Estimando que hay más de 40.000 pacientes con EM en España [19], habría unos 27.000 pacientes con espasticidad debido a la EM. En un reciente estudio retrospectivo (estudio 5E) [20] llevado a cabo en 11 hospitales de tercer nivel distribuidos por España, se examinaron las historias clínicas de 212 pacientes con EM y espasticidad resistente a uno o varios tratamientos, con un período de seguimiento medio de 2,1 años. El perfil de los pacientes afectados indicó un predominio de mujeres (63%), una media de edad de 49 años y un tiempo de evolución de la EM de 14,5 años.

La mayoría de los pacientes tenían una EM secundaria progresiva (54%) y la EDSS media era superior a 6, con más de una tercera parte de pacientes encamados; el coste económico anual estimado de la asistencia para el sistema de salud fue de 15.405 € [20].

Existen diversos tratamientos para la espasticidad, basados en fármacos de administración oral como baclofeno, tizanidina o benzodiacepinas, acompañados a menudo de estrategias de fisioterapia o rehabilitación. Sin embargo, la evidencia al respecto es limitada y una revisión sistemática Cochrane ha llegado a la conclusión de que la eficacia de estos fármacos es baja y que a menudo son mal tolerados, y causan debilidad, somnolencia, toxicidad hepática, etc. [17]. De hecho, el uso real del tratamiento farmacológico parece ser bajo. En España, en la reciente encuesta 6E, el 57% de los pacientes con espasticidad no tomaba ninguna medicación y los que lo hacían utilizaban una media de 1,58 medicamentos [19]. El estudio 5E puso de manifiesto que los fármacos más utilizados eran el baclofeno (76-80%), la tizanidina y las benzodiacepinas, sin grandes diferencias entre ellos en cuanto al control de la espasticidad, y evidenció una baja adherencia al tratamiento [20]. Parece clara, pues, la necesidad de nuevas opciones de tratamiento con una mayor eficacia y mejor tolerabilidad, que se puedan utilizar de manera más amplia en estos pacientes [22].

### La vía de los cannabinoides

En los últimos años ha habido un creciente interés por el posible uso del cannabis y los cannabinoides en diversos ámbitos médicos, reflejado en encuestas sobre su consumo general con fines terapéuticos [23] y mediante el desarrollo de estudios clínicos sobre su uso terapéutico en diversos trastornos, en especial el dolor refractario [24]. Se ha investigado también su uso real por parte de pacientes con EM [25].

Los endocannabinoides son agonistas endógenos de los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> [26], y parecen ser producidos en diversos tejidos como reacción adaptativa para restablecer la homeostasis normal cuando se ha producido una alteración aguda, aunque su producción puede verse modificada por trastornos patológicos [27,28]. Los dos mejor estudiados son la anandamida y el 2-araquidonil glicerol. Los receptores CB<sub>1</sub> son abundantes en todo el sistema nervioso central y son los responsables de las actividades psicotrópicas [29], pero también se encuentran en las terminaciones nerviosas, incluidas las áreas asociadas al movimiento,

el control postural, la percepción del dolor y otras muchas funciones; por su parte, los receptores CB<sub>2</sub> son poco frecuentes en el cerebro y están sobreexpresados en la glía en los trastornos neuroinflamatorios [30]. Existen evidencias experimentales en estudios animales que indican que el receptor CB<sub>1</sub> desempeña un papel importante en la modulación de la espasticidad muscular [31].

Los fitocannabinoides son productos naturales lipófilos que se encuentran únicamente en la planta *Cannabis sativa*, de la que pueden extraerse más de 70 tipos diferentes; los dos más relevantes son el  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) [28]. El THC es un agonista parcial de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, con mayor afinidad por el primero de ellos, lo cual explica sus efectos antiespásticos y psicotrópicos; el CBD tiene una actividad baja en los receptores y antagoniza la actividad psicotrópica, y actúa sinérgicamente con el THC en sus efectos antiinflamatorios. El CBD potencia los efectos clínicos de los cannabinoides que son útiles para la relajación muscular y el tratamiento de la espasticidad, lo cual permite administrar dosis más altas de THC sin incrementar el potencial de efectos adversos de este último. Estas propiedades han llevado al estudio de su uso combinado en la espasticidad de la EM [32].

Recientemente se ha comercializado en varios países, como Canadá, Nueva Zelanda, Reino Unido, Alemania, Dinamarca o España (y se prevé que se autorice en breve en otros países europeos), una combinación estandarizada de THC y CBD en proporción de 1 a 1 para su pulverización en la mucosa bucal (Sativex<sup>®</sup>) como tratamiento adicional para el alivio de la espasticidad refractaria moderada-grave en la EM. El producto se elabora a partir de variedades de *C. sativa* seleccionadas y clonadas, con métodos de elaboración diseñados para asegurar su pureza, potencia y estabilidad.

La absorción de Sativex<sup>®</sup> a través de la mucosa bucal evita el elevado pico plasmático observado tras el consumo de cannabis por la vía inhalatoria, responsable de los efectos psicotrópicos típicamente relacionados con el cannabis [33,34].

Tanto el THC como el CBD son muy lipófilos y se absorben con rapidez y se distribuyen a los tejidos adiposos, lo cual explica su semivida de eliminación prolongada, de entre 24 y 36 horas. Ambos son eliminados por el metabolismo hepático, y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos varían mucho en los distintos pacientes, lo que, sumado a la gran variabilidad en la presentación de los síntomas en los pacientes con EM, hace necesario un ajuste de dosis individualizado [35].

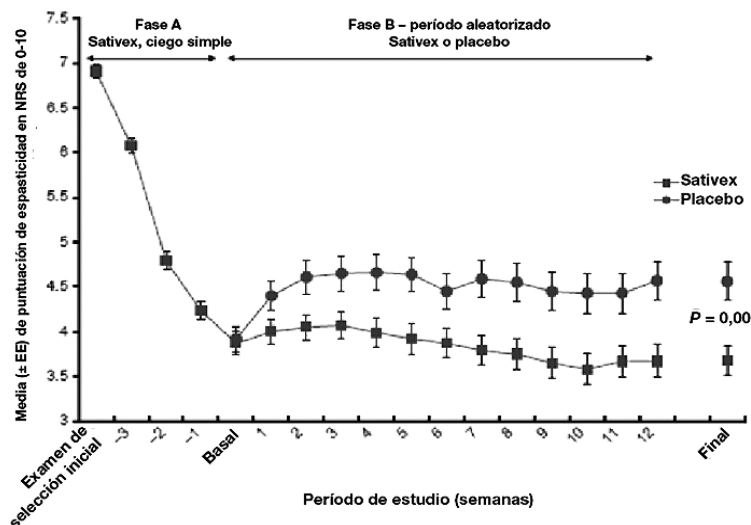
## Eficacia

La eficacia y la seguridad de Sativex<sup>®</sup> en la espasticidad debida a EM se han estudiado ampliamente en varios ensayos clínicos de corta y larga duración. Wade et al [36] publicaron en 2004 un primer ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos realizado en varios centros del Reino Unido, de seis semanas de duración, con un total de 160 pacientes ambulatorios con una EM estable y que presentaban espasticidad, espasmos, trastornos vesicales, temblor o dolor. El tratamiento mediante pulverizaciones de Sativex<sup>®</sup> podía incrementarse hasta un máximo de 120 mg de THC y 120 mg de CBD al día (48 pulverizaciones), sin utilizar más de 20 mg en un período de 3 horas. Las evaluaciones se realizaron con escalas analógicas visuales (EVA de 0-100) para valorar cada uno de los síntomas importantes. Tras la evaluación realizada a las seis semanas, se ofreció a los pacientes el uso de la medicación activa para espasticidad durante otras cuatro semanas. La cantidad total de medicación utilizada al día se incrementó a lo largo del ensayo, pero este aumento fue muy superior en el grupo placebo. La puntuación media de los síntomas pasó de 74,36 a 48,89 con Sativex<sup>®</sup> en comparación con un cambio de 74,31 a 54,79 con placebo. Por lo que respecta a la puntuación específica de la espasticidad, se produjo una reducción estadísticamente significativa en la comparación con placebo (-31,2 frente a -8,4;  $p = 0,001$ ).

A los pacientes que completaron este ensayo se les ofreció incorporarse a una fase de extensión a largo plazo con diseño abierto [37] de una duración mínima prevista de un año. Un total de 137 pacientes aceptaron incorporarse al estudio. De ellos, 79 permanecieron en el estudio (media de duración: 434 días; límites: 21-814) y 58 lo abandonaron prematuramente (media de duración: 225 días). En los 73 pacientes que permanecieron en el estudio durante un mínimo de un año y que realizaron todas las evaluaciones de seguimiento periódicas, las puntuaciones de EVA se mantuvieron significativamente inferiores a las basales. Así, a las 0 (basal), 10 y 66 semanas, las puntuaciones de los espasmos fueron de 65,1, 30,7 y 26,7; y a las 0, 10, y 82 semanas, las puntuaciones de la espasticidad fueron de 69,5, 34,2 y 31,8. La dosis media diaria de medicación se estabilizó y luego se redujo levemente durante el estudio.

Se realizaron a continuación tres ensayos clínicos de fase III pivotaes de Sativex<sup>®</sup> [38-40]. Todos ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, realizados en pa-

**Figura 1.** Cambio de la puntuación de espasticidad en una escala de valoración numérica de 1 a 10 con Sativex® en comparación con placebo, en un ensayo pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas en pacientes seleccionados por haber presentado ya una mejora en una fase inicial de 4 semanas ( $p = 0,0002$ ). Reproducido de [40].



cientes con EM y una espasticidad insuficientemente controlada con las medicaciones habituales (fundamentalmente, baclofeno, tizanidina y benzodiazepinas). El empleo de Sativex® o placebo se añadió al tratamiento ya utilizado. El objetivo principal del estudio fue en todos los casos el cambio medio respecto a la puntuación basal de la espasticidad en una escala de valoración numérica (NRS) de 0 a 10, completada por el propio paciente. Esta escala se ha validado adecuadamente para medir la espasticidad en la EM y se prefirió su empleo al de instrumentos basados en evaluaciones de un observador, como la escala de Ashworth, ya que la NRS muestra una alta sensibilidad en la detección de cambios clínicos en la espasticidad y de los síntomas relacionados, que son percibidos como de mayor importancia por el propio paciente [41].

El primer estudio pivotal [38] se realizó en 189 pacientes con espasticidad de al menos dos grupos musculares que fueron tratados con Sativex® ( $n = 124$ ) o placebo ( $n = 65$ ) durante seis semanas. Al final del estudio la variable principal (NRS de la espasticidad) mostró una superioridad estadísticamente significativa de Sativex® frente a placebo, con una reducción respecto a la situación basal de  $-1,18$  frente a  $-0,63$  ( $p = 0,048$ ). El análisis del porcentaje de pacientes respondedores (definidos por la obtención de una mejoría clínicamente relevante: re-

ducción de al menos un 30% a la puntuación de la NRS de espasticidad basal) mostró también una superioridad significativa del tratamiento activo (el 40% frente al 22%;  $p = 0,014$ ). En el análisis de pacientes con respuesta completa, definida con diversos valores umbral de entre el 30 y el 70% de reducción de la espasticidad, la *odds ratio* favorable a Sativex® fue superior a 2. Las variables secundarias (escala de Ashworth, frecuencia de espasmos e índice de motricidad) mostraron una mejoría favorable a Sativex®, aunque sin alcanzar significación estadística.

A los pacientes que completaron este estudio se les ofreció la incorporación a un estudio abierto de seguimiento a largo plazo [42]. Un total de 146 pacientes se incorporaron al estudio y 82 (56%) lo completaron, con 52 pacientes (36%) tratados durante al menos un año (media de duración: 305 días). La puntuación de la NRS de espasticidad al inicio de la fase de extensión (5,56) se redujo a 3,83 al cabo de un año, y ello se asoció a una ligera reducción del número de pulverizaciones diarias (7,29 a las cuatro semanas frente a 6,34 a las 52 semanas).

En el segundo estudio pivotal [39] participaron 337 pacientes tratados con Sativex® ( $n = 167$ ) o placebo ( $n = 170$ ) durante 15 semanas. La NRS de espasticidad mejoró en mayor medida en el grupo de Sativex®, aunque sin alcanzar significación estadística en el análisis 'por intención de tratar'. En el análisis 'por protocolo', que incluía al 79% de la población total de pacientes, en que se aplicó el tratamiento según lo asignado, la reducción de la NRS de espasticidad fue significativamente superior a la observada con placebo ( $-1,3$  frente a  $-0,8$ ;  $p = 0,035$ ). En esa población, el porcentaje de respondedores (mejoría  $\geq 30\%$ ) también fue significativamente mejor que el placebo (el 36% frente al 24%;  $p = 0,04$ ). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia, como la escala de Ashworth, los espasmos o la calidad de vida, fueron también numéricamente favorables a Sativex®, aunque sin significación estadística.

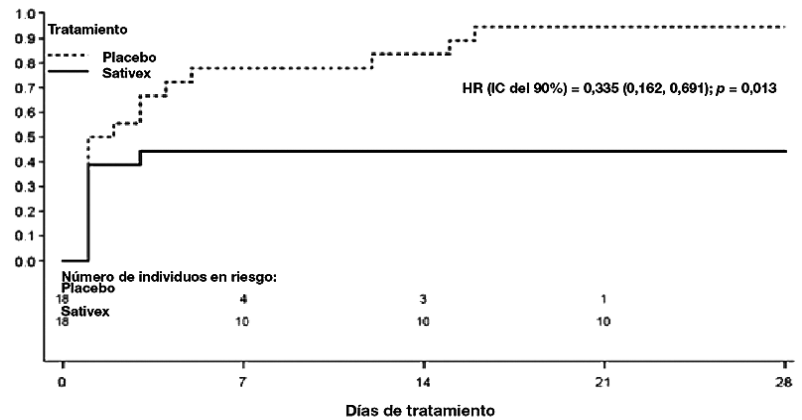
El tercer ensayo pivotal [40] utilizó un diseño diferente a los anteriores, en dos fases, con objetivo de identificar, mediante un diseño ciego simple durante cuatro semanas (fase A), a los pacientes que podían ser respondedores (definidos como pacientes con una reducción inicial del 20% en la NRS). A continuación, en una segunda fase (fase B), se determinó la evolución de la eficacia en los pacientes con una respuesta inicial, utilizando para ello un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas. Además, en este estudio se empleó un período de escalado de dosis de 10 días,

más prolongado que en estudios previos, para reducir los acontecimientos adversos. Durante este período, los pacientes aumentaron gradualmente el número de pulverizaciones diarias hasta un máximo de 12 (media 8), a diferencia de dosis máximas mayores permitidas en ensayos previos. En la fase A participaron 572 pacientes, de los cuales 272 fueron identificados como respondedores iniciales (47%) y 241 se incorporaron a la fase B (Sativex®, *n* = 125; placebo, *n* = 116). Al final de la fase B, la mejora de la NRS de espasticidad fue significativamente superior a lo observado con placebo (-0,04 de reducción adicional respecto a lo ya obtenido en la respuesta inicial en la fase A frente a un deterioro de +0,81 con placebo; *p* = 0,0002) (Fig. 1). En el porcentaje de pacientes con una mejoría ≥ 30% en la puntuación de la NRS de espasticidad durante la fase B en comparación con el valor basal existente al inicio de la fase A, se mostró también una diferencia significativa favorable a Sativex® (74% frente a 51%; *p* = 0,0003). La mayor parte de las variables secundarias, incluyendo la frecuencia de los espasmos, las escalas de impresión global y de las actividades de la vida diaria fueron también significativamente favorables a Sativex®, y lo mismo ocurrió con las escalas de calidad de vida, con una mejoría notable respecto a la situación basal (Tabla I). El análisis de la respuesta obtenida al final del período de 12 semanas respecto a los resultados basales (es decir, para el conjunto del estudio de 4 + 12 semanas), en los pacientes seleccionados para la fase B, puso de manifiesto una reducción global media de la variable de valoración principal (NRS de espasticidad) de un 46%, así como mejoras en las variables secundarias de entre un 19% y un 61% (Tabla II) [43].

En la tabla III se resumen los ensayos aleatorizados que han confirmado la eficacia de Sativex®, y en la tabla IV se resumen los resultados de los estudios abiertos de seguimiento con un uso más prolongado del producto.

Sin embargo, tal como se ha descrito, los estudios para la evaluación de la eficacia en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo han sido básicamente fases de extensión en diseño abierto, que tienen limitaciones en situaciones en las que la medicación proporciona un alivio sintomático y en las que a menudo puede ser problemático o no ético utilizar un grupo placebo. Una de las formas de aportar una evidencia aleatorizada y controlada con placebo que respalde este mantenimiento de la eficacia a largo plazo son los estudios de retirada de la medicación en pacientes ya tratados durante tiempo. Notcutt et al [44] llevaron a cabo un estudio de este tipo, con una población enriquecida en pacien-

**Figura 2.** Pacientes en tratamiento a largo plazo con Sativex® en los que se produjo un fracaso terapéutico tras cuatro semanas de mantenimiento o de retirada de este tratamiento sustituyéndolo por placebo. Reproducido de [44].



tes en los que existía un efecto beneficioso de Sativex® durante al menos 12 semanas. En este estudio de cinco semanas, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en cinco centros del Reino Unido, participaron 36 pacientes (Sativex®, *n* = 18; placebo, *n* = 18) con espasticidad (tiempo de evolución medio: 12,7 años) asociada a una EM (tiempo de evolución medio: 16,4 años), que recibían tratamiento crónico con Sativex® (mediana de duración: 3,4 años; media de dosis diaria: 8,25 pulverizaciones). Tras un período de preinclusión de una semana, durante las cuatro semanas de retirada de la medicación, la variable de valoración principal (tiempo hasta el fracaso terapéutico) fue significativamente favorable a Sativex® (*hazard ratio* = 0,335; intervalo de confianza del 90% = 0,162-0,691; *p* = 0,013) (Fig. 2). El empeoramiento clínico fue mayor en el grupo tratado con placebo, con un aumento de la espasticidad e incremento del uso de otras medicaciones para ello, y con un abandono del estudio en el 89% de los casos en comparación con el 17% del grupo de Sativex®. La mayoría de las variables de valoración secundaria, así como las escalas de impresión general, fueron también estadísticamente favorables a Sativex®.

### Tolerabilidad y seguridad

Las cuestiones de tolerabilidad y seguridad son de capital importancia en un tratamiento sintomático, ya que probablemente deberá utilizarse a largo pla-



**Tabla I.** Resultados de eficacia en un ensayo pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas, en pacientes seleccionados por haber presentado ya una mejora en una fase inicial de 4 semanas de tratamiento con Sativex® (*n* = 241) [40].

Cambio medio en 12 semanas				
	Sativex®	Placebo	Diferencia de cambio	<i>p</i>
NRS de espasticidad	-0,19	0,64	-0,83	0,0002
Respuesta en NRS ≥ 30% respecto al valor basal	0,74	0,51	0,23	0,0003
Respuesta en NRS ≥ 50% respecto al valor basal	0,45	0,33	0,12	0,0612
Frecuencia de espasmos	-0,03	2,56	-2,53	0,005
NRS de alteración del sueño	-0,13	0,75	-0,88	< 0,0001
Intervalo de confianza del 95%				
	Límite inferior	Límite superior	Diferencia	<i>p</i>
Índice de Barthel	1,223	3,446	2,04	0,0067
<i>Subject Global Impression of Change:</i> valoración global	1,075	2,698	1,70	0,023
<i>Carer Global Impression of Change:</i> impresión de la función	1,297	4,443	2,40	0,005
<i>Carer Global Impression of Change:</i> facilidad de traslado	0,973	3,301	1,79	0,061
<i>Physician Global Impression of Change</i>	1,232	3,112	1,96	0,005

NRS: escala de valoración numérica de 1 a 10.

**Tabla II.** Respuestas obtenidas al final del período de 4 + 12 semanas, en un ensayo pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas, en pacientes seleccionados por haber presentado ya una mejora en una fase inicial de 4 semanas de tratamiento con Sativex® (*n* = 241) [43].

	Valor inicial	Valor final (16 semanas de tratamiento)	Porcentaje de cambio (%)
NRS de espasticidad (variable principal)	6,81	3,68	-46
NRS de alteración del sueño	4,36	1,71	-61
Número de episodios de espasmo/día	11,49	5,56	-52
Escala de Ashworth	1,44	1,09	-24
Tiempo para caminar 10 m	28 s	20 s	-29
Calidad de vida EQ-5D (0-1)	0,48	0,57	+19
Calidad de vida SF-36 rol físico (0-100)	35,1	48,1	+37

NRS: escala de valoración numérica de 1 a 10.

zo. Los acontecimientos adversos registrados en los cinco ensayos controlados y aleatorizados han sido objeto de un análisis global en un total de 930 pacientes, de los que 444 se incorporaron a fases de extensión a largo plazo (media de duración: 455 días) [34]. En total, presentó algún acontecimiento adverso el 84% de los pacientes y hubo un 17,1% de acontecimientos adversos de intensidad grave, pero de ellos sólo un 3,8% se consideró relacionado con Sativex®. Por orden de frecuencia, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron mareo (27,5%), diarrea (13,1%), fatiga (11%), náuseas (10,8%), cefalea (9%) y somnolencia (7,9%).

En un análisis integrado de la seguridad de Sativex® más reciente [35], de 2010, en el que se incluyó a 805 pacientes tratados con Sativex® y a 741 tratados con placebo, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que mostraron una mayor incidencia (al menos un 2% superior a la de placebo) fueron el mareo (24,8% frente a 7,0%), la fatiga (11,1% frente a 6,6%) y la somnolencia (8,1% frente a 1,9%). Dichos episodios se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento, en general fueron de intensidad leve o moderada, y se resolvieron con rapidez. La tasa de abandonos relacionados con acontecimientos adversos se ha mostrado inferior al 3%. Se han observado en algún momento reacciones locales (dolor y, excepcionalmente, irritación local) con la aplicación del pulverizador, tanto con el fármaco como con el placebo, en hasta un 50% de los pacientes tratados a largo plazo, que se han resuelto rotando el lugar de la pulverización.

En el ensayo clínico de Novotna et al [40], como se ha comentado, se utilizó un ajuste de aumento gradual de la dosis durante 10 días y ello se asoció a una frecuencia de acontecimientos adversos, y en concreto de acontecimientos adversos graves, inferior a la de los ensayos anteriores.

A pesar de la preocupación existente por los posibles efectos sobre el sistema nervioso central, en los ensayos clínicos de Sativex® los efectos psicotrópicos característicos asociados al consumo cannabis como droga de abuso sobre el sistema nervioso central se han observado en muy baja frecuencia [36, 38,40]. En un estudio específico para investigar los posibles efectos psicopatológicos y cognitivos mediante un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados en pacientes con EM que no habían recibido anteriormente cannabinoides [45], Sativex® no indujo la aparición de síntomas psicóticos ni de ansiedad y no causó deterioro cognitivo.

Además, durante los estudios a corto y a largo plazo, los síntomas registrados de 'intoxicación' han

**Tabla III.** Principales ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de Sativex® en el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple.

	Diseño de estudio	N.º de pacientes	Duración (semanas)	Variable de valoración principal	Resultado principal
Wade et al [36]	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	160	6	Escala analógica visual de síntomas	Reducción de espasticidad superior a placebo (-31,2 frente a -8,4; $p = 0,001$ )
Collin et al [38]	Fase III (pivotal), aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, tratamiento añadido al convencional	189	6	NRS de 0 a 10 de la espasticidad, completada por el paciente	Reducción de espasticidad superior a placebo (-1,18 frente a -0,63; $p = 0,048$ )
Collin et al [39]	Fase III (pivotal), aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, tratamiento añadido al convencional	337	15	NRS de 0 a 10 de la espasticidad, completada por el paciente	Reducción de espasticidad superior a placebo (-1,3 frente a -0,8; $p = 0,035$ ) sólo en análisis por protocolo
Novotna et al [40]	Fase III (pivotal), fase A: ciego simple para identificar respondedores	572	4		Se identificaron 272 respondedores
	Fase III (pivotal), fase B: aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	241	12	NRS de 0 a 10 de la espasticidad, completada por el paciente	Reducción de espasticidad superior a placebo (-0,04 adicional respecto a la fase A, frente a +0,81; $p = 0,0002$ )

NRS: escala de valoración numérica.

sido muy poco comunes. No se ha observado signo alguno de tolerancia y no ha habido ningún síndrome de abstinencia consistente, ni se ha descrito tampoco hasta el momento ninguna conducta de abuso con Sativex® [35]. De hecho, en un estudio en individuos sanos con propensión a abuso de cannabis y que consumían habitualmente marihuana, cuatro pulverizaciones seguidas de Sativex® no se diferenciaron de placebo, mientras que ocho pulverizaciones seguidas tuvieron un potencial de abuso inferior al de THC sintético utilizado para las náuseas de la quimioterapia (dronabinol, 20-40 mg) [46].

Muy recientemente, Robson et al han publicado una detallada revisión sobre el potencial de abuso de Sativex® [47]. Su análisis confirma que, en los ensayos clínicos, los casos con síntomas de intoxicación han sido limitados y de intensidad baja, y sólo se ha descrito la aparición de efectos psicotrópicos en un 2,2% de los pacientes. Las conclusiones de la revisión son que no se ha producido tolerancia, y la suspensión brusca del tratamiento no causó un síndrome de abstinencia. Hasta el momento no se han descrito casos de abuso ni de mala utilización del producto. Todo ello, junto con el bajo potencial de abuso observado en la clínica con otros dos medicamentos que contienen THC (dronabinol

y nabilona), sugiere que el abuso y la dependencia de Sativex® son improbables.

El tratamiento con Sativex® se inicia con un período de ajuste de dosis, en el que se realiza un incremento gradual a lo largo de 14 días, con pulverizaciones crecientes por la noche y luego también por la mañana, según una tabla que se especifica en la ficha técnica del producto. Se continúa el incremento hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Durante el tratamiento de mantenimiento pueden realizarse otros ajustes adicionales de aumento o disminución de las pulverizaciones si hay cambios en la gravedad del estado clínico o reacciones adversas. La dosis media en los ensayos clínicos ha sido de ocho pulverizaciones al día. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

### Conclusión y perspectivas futuras

Los tratamientos actualmente existentes para la espasticidad en pacientes con EM tienen importantes limitaciones, lo que evidencia la necesidad de nuevos tratamientos sintomáticos para controlar la espasticidad de la EM.

**Tabla IV.** Principales estudios de tratamiento a largo plazo en diseño abierto o de retirada del tratamiento crónico de Sativex® en la espasticidad en la esclerosis múltiple.

	Diseño de estudio	N.º de pacientes	Duración	Variable de valoración principal	Resultado principal
Wade et al [37]	Extensión en diseño abierto, a largo plazo	137 (73 completaron el estudio)	Mínimo: 1 año; media: 434 días (rango: 21-814)	Escala analógica visual de síntomas	Mantenimiento de puntuaciones de espasticidad significativamente inferiores a las basales (69,5, 34,2 y 31,8) a las 0, 10 y 82 semanas
Collin et al [42]	Extensión en diseño abierto, a largo plazo, del ensayo pivotal [38]	146 (82 completaron el estudio; 52 tratados durante un año)	Mediana: 305 días	NRS de 0 a 10 de la espasticidad, completada por el paciente	Reducción de la espasticidad (NRS) de 5,56 al inicio de la fase de extensión a 3,83 en un año
Notcutt et al [44]	Retirada de medicación crónica, aleatorizado, controlado con placebo	36 pacientes	5 semanas	Empeoramiento clínico de la espasticidad	Empeoramiento significativamente superior con placebo

NRS: escala de valoración numérica.

Los cannabinoides con capacidad de actuar sobre los correspondientes receptores están siendo objeto de una intensa investigación, puesto que constituyen una nueva vía a través de la cual se puede actuar en funciones metabólicas muy diversas, tanto en el sistema nervioso central como fuera de él. Sativex® parece constituir un avance clave en este campo. Su formulación para pulverización bucal presenta claras ventajas farmacocinéticas respecto al consumo tradicional inhalatorio con el empleo de cannabis, y porque la combinación 1 a 1 de THC y CBD parece reducir drásticamente el riesgo de que se produzcan los efectos psicotrópicos característicos del consumo de cannabis. Los estudios clínicos realizados han sido concluyentes en cuanto a su eficacia y mejora de calidad de vida, con efectos mantenidos a largo plazo en pacientes previamente resistentes a otros tratamientos. A la vez, los datos de seguridad han mostrado un perfil de buena tolerabilidad, y lo que es más importante, no han detectado riesgo de tolerancia, abuso o adicción. La identificación de los pacientes en los que cabe predecir una respuesta favorable y sin efectos secundarios es muy importante, puesto que utilizando para ello un período inicial de prueba se optimizan los beneficios del fármaco.

La modulación de los receptores cannabinoides con este fin no ha hecho más que comenzar con dicho tratamiento, y se perfeccionará sin duda en un futuro próximo. Cabe prever la realización de estudios en otros síntomas en donde la investigación con cannabinoides ha arrojado resultados preliminares prometedores, como es el caso del dolor neuropático y oncológico.

#### Bibliografía

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinstenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589-95.
- Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 707-9.
- De Sa J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol* 2010; 51: 387-92.
- Modrego-Pardo PJ, Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 1997; 244: 182-5.
- Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 70-5.
- Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler* 2012; Apr 30. [Epub ahead of print].
- Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madróna J, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012; 18: 372-6.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
- Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-73.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B; CDBE2010 Study Group, European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155-62.
- Kobelt G. Health economic issues in MS. *Int MS J* 2006; 13: 17-26, 16.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Solino O, Pérez-Miranda J, et al. Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006; 7 (Suppl 2): S65-74.
- De Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H,



- Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 139-68.
15. Stevenson VL. Rehabilitation in practice: spasticity management. *Clin Rehabil* 2010; 24: 293-304.
  16. Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1829-31.
  17. Shakespear DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001332.
  18. Spasticity online survey results. MS in focus. URL: [http://www.msif.org/en/resources/msif\\_resources/msif\\_publications/ms\\_in\\_focus/issue\\_12\\_spasticity\\_in\\_ms/spasticity\\_onlin.html](http://www.msif.org/en/resources/msif_resources/msif_publications/ms_in_focus/issue_12_spasticity_in_ms/spasticity_onlin.html). [23.02.2012].
  19. Oreja-Guevara C, González D, Vila C, De Sola S. Multiple sclerosis spasticity in Spain: the '6E' patients' survey. *Mult Scler J* 2011; 17: S16.
  20. Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the '5E' study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11: 205-13.
  21. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Vilardaga J, Miquel-Rodríguez F, De Miguel-León I, Martínez-Garre MC, et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol* 2007; 45: 365-75.
  22. Oreja-Guevara C. Clinical efficacy and effectiveness of Sativex, a combined cannabinoid medicine, in multiple sclerosis-related spasticity. *Expert Rev Neurother* 2012; 12 (Suppl): S3-8.
  23. Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 291-5.
  24. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 245-59.
  25. Chong MS, Wolff K, Wise K, Tanton C, Winstock A, Silber E. Cannabis use in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 646-51.
  26. Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Rev Neurol* 2012; 54: 613-28.
  27. Begg M, Pacher P, Batkai S, Osei-Hyiaman D, Offertaler L, Mo FM, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 133-45.
  28. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl 1): S163-71.
  29. Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 129-40.
  30. Bisogno T, Di Marzo V. Cannabin receptors and endo-cannabinoids: role in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 564-73.
  31. Pryce G, Baker D. Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 519-25.
  32. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006; 66: 234-46.
  33. Pérez J. Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 495-503.
  34. Sastre-Garriga J, Vila C, Clissold S, Montalbán X. THC and CBD oromucosal spray (Sativex<sup>®</sup>) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 627-37.
  35. Vermersch P. Sativex (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), an endocannabinoid system modulator: basic features and main clinical data. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 15-9.
  36. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10: 434-41.
  37. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 639-45.
  38. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 290-6.
  39. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32: 451-9.
  40. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al; Sativex Spasticity Study Group. 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. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1122-31.
  41. Anwar K, Barnes MP. A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation* 2009; 24: 333-40.
  42. Collin C, Serpell M, Potts R. Results of an open-label extension trial of Sativex (THC:CBD) in patients with multiple sclerosis and symptoms of spasticity. *Mult Scler* 2007; 13.
  43. Montalbán X, Wright S. Trial period for new symptomatic treatments: lessons learnt from a Sativex in MS spasticity clinical trial. *Mult Scler* 2009; 15: S272.
  44. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex (nabiximols). *Mult Scler* 2012; 18: 219-28.
  45. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 41-7.
  46. Schoedel KA, Chen N, Guy GW, Wright S, Patel A, White L, et al. Abuse potential of nabiximols oromucosal spray compared with dronabinol and placebo in recreational marijuana users. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20 (Suppl 3): S587.
  47. Robson P. Abuse potential and psychoactive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex), a new cannabinoid medicine. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 675-85.

### Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids

**Summary.** Spasticity remains a prevalent symptom in multiple sclerosis, with a significant associated disability and quality of life impairment. A significant improvement in therapy aimed at reducing multiple sclerosis relapses and modifying its course has been achieved in recent years. Both general and specific traditional treatments have, however, major limitations. Thus, its use in real practice is lower than expected. Cannabinoids provide a new way for therapy. A delta-9-tetrahydrocannabinol plus cannabidiol (1:1) association, administered through an oromucosal route, has been approved

in several countries including Spain; it causes a specific effect on CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors, with traditional psychotropic cannabis actions being minimized. Randomized, placebo-controlled trials, as well as longer-term open-label extensions, have shown a clear-cut efficacy to reduce spasticity and their associated symptoms in those patients refractory to other therapies, with a good tolerability/safety profile. No tolerance, abuse or addictive issues have been found. New studies will be needed to find out potential new cannabinoid-related therapies.

**Key words.** Cannabidiol. Cannabinoids. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Endocannabinoid system. Multiple sclerosis. Pain. Spasticity.