

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Terapias basadas en compuestos cannabinoides para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Egilea /Autor:
Alba Ortega Álvarez
Zuzendaria / Director/a:
Ana Bernal Chico
Zuzendarikide / Codirector/a:
Susana Mato Santos



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ÍNDICE

I. INDICE

II. ABREVIATURAS

III. RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Esclerosis múltiple	1
1.2 Sistema endocannabinoide	6
1.3 Compuestos cannabinoides	7
1.4 Potencial terapéutico de los cannabinoides	8
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo principal.....	10
2.2 Objetivos secundarios	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
4. RESULTADOS	15
4.1 Espasticidad.....	18
4.2 Dolor	19
4.3 Función vesical.....	23
4.4 Alteraciones del sueño	24
4.5 Fatiga.....	25
4.6 Discapacidad y progresión de la enfermedad.....	26
4.7 Calidad de vida y percepción del paciente sobre su enfermedad.....	27
4.8 Perfil de seguridad.....	28
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES	33
7. BIBLIOGRAFÍA	34

ABREVIATURAS

Tabla 1. Abreviaturas empleadas en la elaboración del trabajo.

ABREVIATURA	SIGNIFICADO INGLÉS	TRADUCCIÓN CASTELLANO
CB	Cannabinoide	
CBD	Cannabidiol	
CRS	<i>Category rating scale</i>	Escala de clasificación por categorías
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>	Escala expandida del estado de discapacidad
EM	Esclerosis múltiple	
EMPP	Esclerosis múltiple primaria progresiva	
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente	
EMSP	Esclerosis múltiple secundaria progresiva	
EQ-5D	<i>European quality of life-5 dimensions</i>	Calidad de vida europea-5 dimensiones
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Administración de alimentos y medicamentos
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>	Escala de gravedad de la fatiga
I-QOL	<i>Incontinence Quality of Life</i>	Calidad de vida con incontinencia
MAS	<i>Modified Ashworth scale</i>	Escala Ashworth modificada
MSIS-29	<i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>	Escala de impacto de la esclerosis múltiple
NRS	<i>Numerical rating scale</i>	Escala de calificación numérica
PcEM	Pacientes con esclerosis múltiple	
PSQI	<i>Pittsburg Sleep Quality Index</i>	Índice de calidad de sueño de Pittsburg
SEC	Sistema endocannabinoide	
SGIC/PGIC	<i>Subject's/Patient's global impression of Change</i>	Impresión global del sujeto/paciente sobre el cambio
SNC	Sistema nervioso central	
THC	Δ^9 -Tetrahidrocannabinol	
TME	Terapias modificadoras de la enfermedad	
TTO	Tratamiento	
VAS	<i>Visual analog scale</i>	Escala analógica visual
VH	Vejiga hiperactiva	

RESUMEN

Introducción: la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que constituye la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, alterando notablemente su calidad de vida debido a la gran variedad de síntomas incapacitantes que presenta, ya que los tratamientos actuales no los consiguen resolver completamente ni evitar su progresión. Mediante la activación de los receptores CB₁ y CB₂ los compuestos cannabinoides podrían aportar efectos terapéuticos en la EM, resultando su uso una potencial opción de tratamiento junto a las terapias ya existentes.

Objetivo: el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es determinar si el uso de compuestos cannabinoides como tratamiento complementario a las terapias convencionales aporta beneficios terapéuticos en los pacientes con EM (PcEM).

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, seleccionando únicamente ensayos clínicos realizados entre 2010-2022 ejecutados a doble ciego, que incluyesen PcEM adultos siendo la mayoría mujeres, y que compararan el uso de terapias basadas en cannabinoides de forma complementaria al uso de tratamientos convencionales con el uso único de terapias convencionales. Finalmente, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se analizaron 12 artículos.

Resultados: únicamente se encontraron mejorías significativas asociadas al uso de compuestos cannabinoides en la espasticidad y en la mejora de la calidad de vida. No se encontraron efectos significativos sobre la progresión de la enfermedad. Los resultados relativos al resto de los parámetros analizados (dolor, función vesical, alteración del sueño y fatiga) fueron poco concluyentes.

Conclusiones: los compuestos cannabinoides podrían ser una opción en el tratamiento de la EM en base a los efectos positivos sobre la calidad de vida, además de la potencial mejoría en los diferentes síntomas, destacando el claro beneficio sobre la espasticidad. En general, la forma de administración y el empleo de THC o THC:CBD es indiferente. Aun así, son necesarios más ensayos clínicos con criterios de inclusión más exhaustivos/estrictos y que analicen las diferentes formulaciones de cannabinoides y los síntomas menos estudiados actualmente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) (1) cuya etiología es, a día de hoy, desconocida, aunque se cree que influyen factores genéticos y ambientales (2). Se trata de una enfermedad crónica de inicio temprano y constituye la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, después de los traumatismos (3), afectando de manera notable a la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores. La EM se caracteriza por la aparición de lesiones desmielinizantes focales en el SNC, con la presencia de células inmunitarias periféricas, microglía, astrocitos y pérdida variable de axones (2).

1.1.1 Epidemiología

Según los últimos datos actualizados de 2020 y publicados en el Atlas de EM (4), a nivel mundial más de 2.8 millones de personas padecen EM, siendo cerca de 55.000 de estos españoles. Puede darse a cualquier edad, diagnosticándose más frecuentemente entre los 20 y los 50 años. Además, hay el doble de mujeres que de hombres afectados, existiendo la hipótesis de que esto se deba a diferencias hormonales y genéticas. Varios estudios relacionan asimismo la EM con factores medioambientales, siendo el riesgo de padecer esta enfermedad mayor en latitudes cercanas a los polos (4). Recientemente un análisis longitudinal ha revelado que la infección por el virus de Epstein-Barr aumenta el riesgo de desarrollar EM (5), y esto podría deberse a la expansión de las células B que han reconocido el virus previamente (6).

1.1.2 Formas clínicas

La EM es una enfermedad de sintomatología y evolución heterogéneas que se clasifica en 3 formas clínicas diferentes, como se refleja en la **Figura 1**:

- Forma remitente recurrente (EMRR): se trata de la forma más frecuente de EM. Se caracteriza por la aparición de brotes de afectación neurológica -

entendiendo por brote la presencia de déficit neurológico con síntomas de EM que dure mínimo 24 horas sin haber infección - seguida de periodos de remisión total (1).

- Forma secundaria progresiva (EMSP): evolución de la EMRR debido a la acumulación de discapacidad neurológica progresiva sin objetivarse brotes (1).
- Forma primaria progresiva (EMPP): no hay brotes sino que la acumulación de discapacidad se da desde el comienzo (1).

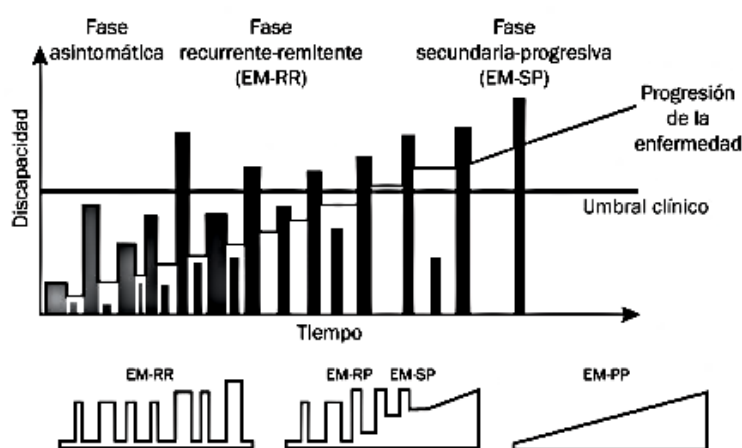


Figura 1. Clasificación de los subtipos de EM y evolución de la discapacidad. Figura extraída de Mestre et al. (1). Representación de las 3 formas clínicas de EM, siendo la más frecuente la EMRR, donde tienen lugar brotes de afectación neurológica seguida de periodos de remisión. Su evolución da lugar a la EMSP debido a la acumulación de discapacidad neurológica. Representada en último lugar la EMPP donde no hay brotes, ocurriendo desde el inicio la acumulación de la discapacidad (1).

1.1.3 Sintomatología y escalas de medición

Como se ha mencionado, lo más frecuente es que la enfermedad progrese a lo largo del tiempo. La mayoría de estudios analizan la discapacidad y progresión de la enfermedad mediante la valoración de la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), con la que se valoran 8 sistemas funcionales (piramidal, función visual, funciones mentales, sistema cerebelar, bulbo raquídeo, sensorial, función intestinal y vesical), siendo la variable más importante la capacidad para caminar, asignándose un valor entre 0-10, siendo ≤ 4.5 pacientes con EM (PcEM) que caminan sin necesidad de apoyo siendo en su mayoría independientes, ≥ 5 PcEM con dificultad para caminar

y ≥ 6 PcEM con necesidad de apoyo para caminar, representando el 9.5 el PcEM encamado y absolutamente dependiente (7).

Aun así, la sintomatología de la EM es variada y es consecuencia del grado de desmielinización de los axones, así como de su localización, por ello se la conoce como “la enfermedad de las mil caras” (1).

La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes en los PcEM, siendo más común la afectación de la extremidad inferior. Este término hace referencia a la rigidez muscular involuntaria, pudiendo empeorar en situaciones de estrés. Además, en ausencia de tratamiento puede dar lugar a una contracción muscular permanente (8). Una de las escalas más empleadas para estudiar la espasticidad es la escala Ashworth modificada (MAS), que puntúa de 0 (tono muscular normal) a 4 (hipertonía extrema) (9).

El dolor es otro de los síntomas que más afecta a la calidad de vida de los PcEM. Éste puede ser nociceptivo, es decir, de origen osteomuscular, o neuropático como consecuencia de las lesiones en la mielina (10). Su medición en los ensayos clínicos suele hacerse mediante escalas de clasificación por categorías (CRS), que mide el cambio desde el inicio del estudio respondiendo a la pregunta de cuánta sintomatología ha tenido el paciente en la última semana, proporcionando el mismo una valoración desde “ningún síntoma” a “síntomas extremos” (11) y la escala analógica visual (VAS), puntuando de 0 (no dolor) a 100 (mayor intensidad de dolor) (12).

Son también frecuentes las alteraciones urinarias, resultando a menudo en incontinencia urinaria debido a la hiperactividad del músculo detrusor (13). A los 10 años de enfermedad, la mayoría han desarrollado vejiga hiperactiva (VH), asociada a tenesmo, incontinencia de urgencia, nicturia etc, alterando su calidad de vida (14). Los estudios que la analizan suelen evaluarla en función del cambio en el número de micciones antes y después del tratamiento.

Los PcEM experimentan fatiga sin causa aparente que interfiriere de manera significativa en su vida diaria (15). De hecho, podría considerarse el principal síntoma que empeora su calidad de vida (16). Se utiliza como escala de medición de la misma la escala de gravedad de la fatiga (FSS), la cual consta de 9 apartados, los cuales se

valoran del 1 (totalmente en desacuerdo) al 7 (totalmente de acuerdo), mayor puntuación indica mayor grado de fatiga (17).

Las alteraciones del sueño son más frecuentes entre los PcEM que en la población general. Las más habituales son el síndrome de piernas inquietas, problemas respiratorios del sueño, narcolepsia, insomnio... Suele ser un síntoma infradiagnosticado (16). La mayoría de los estudios lo analizan en función del cambio antes y después del tratamiento en la escala de calificación numérica (NRS) desde 0 (ausencia) o 10 (más intenso) (15). Se emplea también el índice de calidad de sueño de Pittsburg (PSQI), un conjunto de 24 preguntas que valoran la calidad del sueño en el último mes (18).

Otros síntomas frecuentes en los PcEM incluyen la pérdida de visión, ataxia, hormigueo o alteraciones intestinales (2).

1.1.4 Calidad de vida y percepción del paciente sobre su enfermedad

La clínica anterior supone una disminución en la calidad de vida de los PcEM que éstos perciben como significativa. La afectación en la calidad de vida se evalúa generalmente teniendo en cuenta la impresión global del sujeto o paciente sobre el cambio (SGIC o PGIC) utilizando una escala global de 1 (mucho mejor) a 7 (mucho peor) (19).

Algunos estudios también emplean la encuesta sobre calidad de vida SF-36, que contiene 36 preguntas que valoran estados tanto positivos como negativos de la salud (función física, dolor corporal, salud general, función social, vitalidad, salud mental...), obteniendo una puntuación de 0 (peor puntuación) a 100 (mejor puntuación) en cada dimensión (20).

El cuestionario de calidad de vida europea - 5 dimensiones (EQ-5D) (21) también se emplea. Se trata de una herramienta con la que el individuo valora la gravedad de su salud evaluando 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) mediante un sistema descriptivo -desde ausencia de problemas a muchos problemas- seguido de una evaluación más genérica mediante una escala VAS (0 peor estado de salud y 100 mejor estado de salud) (21).

Por último, mientras que los anteriores métodos de valoración no son exclusivos de la EM, la escala de impacto de la esclerosis múltiple (MSIS-29) es utilizada específicamente en esta enfermedad, subdividiéndose a su vez en dos escalas, valorando por un lado el impacto psicológico de la enfermedad y por otro el impacto físico. Puntuaciones elevadas indican mayor afectación (22).

1.1.5 Tratamientos convencionales

El abordaje terapéutico de la EM trata de proporcionar al paciente un tratamiento tanto farmacológico como rehabilitador, así como un enfoque multidisciplinar desde un comienzo (23). Podemos dividir los tratamientos existentes en 3 categorías:

- Tratamiento de los brotes: los brotes en PcEM se tratan con medicamentos glucocorticoides destinados a disminuir la neuroinflamación (1).
- Terapias modificadoras de la enfermedad: tienen como objetivo disminuir la frecuencia de los brotes y detener la progresión de la enfermedad. Son tratamientos inmunomoduladores orientados a limitar la neuroinflamación y la neurodegeneración (1) entre los que destaca el interferón- β (24).
- Tratamiento sintomático: incluyen un amplio abanico de fármacos de distinta naturaleza destinados a atenuar la sintomatología de la enfermedad (24). Los principales tratamientos farmacológicos sintomáticos se encuentran recogidos en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Síntomas y tratamiento sintomático convencional de la EM (24)

Síntoma	Tratamiento farmacológico
Espasticidad	Baclofeno, gabapentina, tizanidina, toxina botulínica...
Dolor nociceptivo	Antiinflamatorios
Dolor neuropático	Antidepresivos, antiepilépticos
Disfunción vesical	Antimuscarínicos, toxina botulínica
Fatiga	Modafinilo, amantadina...
Diplopia	Fampridina

No existe actualmente ningún tratamiento curativo que detenga la progresión de la EM ni que tenga efecto sobre los daños ya instaurados (24). La discapacidad y la progresión del daño neurológico son por tanto inevitables (16). Por otro lado, el tratamiento sintomático resulta complicado dada la gran variedad de síntomas en PcEM (23). Avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia y mecanismos de acción de los fármacos disponibles se considera imprescindible para optimizar el manejo sintomático de los PcEM y avanzar en el desarrollo de terapias que atenúen la progresión de la enfermedad.

1.2 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide (SEC) se define como un sistema de señalización formado por receptores, ligandos y enzimas que regulan el metabolismo de estos compuestos y está implicado en una amplia variedad de funciones biológicas asociadas al SNC, como el aprendizaje, el sueño, la respuesta al estrés y al dolor etc. También tiene función moduladora sobre el sistema el inmunológico y el desarrollo neuronal (25). Se trata de un sistema implicado en una amplia variedad de trastornos neurológicos y que se considera de interés terapéutico en los PcEM (26).

Los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂ son las principales proteínas de señalización del SEC y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (26). Los receptores CB₁ se encuentran principalmente en el cerebro, en zonas relacionadas con la memoria y el aprendizaje, la percepción del dolor, la actividad motora y las emociones (2). Una pequeña parte se puede encontrar también a nivel periférico (27). La mayor parte se encuentran en el compartimento presináptico, controlando la liberación de neurotransmisores (2). Además, se ha descrito que la activación de los receptores CB₁ está implicada en la diferenciación de células madre en astrocitos y en neuronas, lo cual podría ser relevante de cara al tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas (26).

Por otra parte, los receptores CB₂ se localizan principalmente en bazo, amígdalas y están muy presente en las células del sistema inmune (27), siendo su principal función la modulación inmunitaria (26). Así mismo, en patologías neurológicas como la enfermedad de Alzheimer o la EM, los receptores CB₂ incrementan sus niveles de

expresión en células microgliales y su activación disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias con consecuencias beneficiosas en modelos animales (26).

Los ligandos endógenos que forman parte de este sistema y actúan sobre los receptores cannabinoides se denominan endocannabinoides. Son lípidos sintetizados y liberados bajo demanda, siendo la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) los mejor caracterizados (25). Ambos actúan sobre receptores tanto CB₁ como CB₂ (25) y tienen una función neuromoduladora en el SNC (28).

1.3 COMPUESTOS CANNABINOIDES

El término compuesto cannabinoide hace referencia a las sustancias químicas que interaccionan y activan los receptores CB₁ y CB₂. Podemos clasificarlos en función de su origen en:

- Naturales
 - Fitocannabinoides (derivados de la planta *Cannabis Sativa*) (28).
 - Endocannabinoides (ligandos endógenos naturales) (28) que como se ha mencionado, son lípidos que actúan sobre los receptores CB₁ y CB₂ con función neuromoduladora sobre el SNC denominados anandamida y 2-AG (25).
- Sintéticos: obtenidos en un laboratorio (28).

1.3.1 Cannabinoides naturales

La planta *Cannabis Sativa* es originaria de Asia y ha sido utilizada desde las primeras civilizaciones para diversos fines, aunque su empleo en la medicina se fecha en el año 2700 antes de Cristo. Es una planta ampliamente distribuida ya que tiene gran capacidad de adaptación a los diferentes climas. Contiene aproximadamente 500 sustancias, dentro de las cuales las más numerosas son los compuestos cannabinoides (27).

Dentro de los fitocannabinoides, destacan por ser los más abundantes y mejor caracterizados el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC, de ahora en adelante THC), responsable de los efectos psicoactivos de los derivados cannabinoides, el cannabidiol

(CBD) y el cannabinoide (metabolito del THC) (27). Los efectos biológicos y terapéuticos del THC se atribuyen mayoritariamente a su capacidad para activar los receptores CB₁ y CB₂. Sin embargo, los efectos psicoactivos de este compuesto, que limitan su uso terapéutico, se deben igualmente a la activación de los receptores CB₁ localizados en neuronas. El CBD prácticamente carece de afinidad por los receptores cannabinoides, no teniendo efecto psicoactivo. Actúa modulando la actividad de distintas proteínas y moléculas del organismo, teniendo efectos terapéuticos de utilidad clínica en distintas patologías (26).

Dentro de los cannabinoides naturales, también se encuentran los endocannabinoides anteriormente mencionados. Éstos tienen efectos similares al THC pero de menor duración (28).

1.3.2 Cannabinoides sintéticos

Dentro de este grupo destacan los agonistas cannabinoides clásicos, que mantienen la estructura química del THC, como la Nabilona (Cesamet[®]) y el Dronabinol (Marinol[®]). Existen asimismo otros tipos de compuestos cannabinoides con estructura química diferente a la de los cannabinoides clásicos como los eicosanoides y agonistas selectivos de los receptores CB₁ o CB₂ (25).

1.4 POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES

Los compuestos cannabinoides exhiben una amplia variedad de efectos terapéuticos en modelos preclínicos de enfermedad tales como antiepiléptico, inmunosupresor, antiemético, antiinflamatorio, neuroprotector etc (2).

El estudio de los compuestos cannabinoides para el uso terapéutico en la EM surgió a raíz del uso anecdótico de derivados de *Cannabis sativa* de PcEM para experimentar una mejoría de los síntomas. Una vez descubierta la estructura química del THC y los receptores cannabinoides CB₁ como su principal diana farmacológica, se comenzaron a plantear estudios que analizaran el efecto de los compuestos cannabinoides sobre la sintomatología y evolución de esta enfermedad (29).

Se cree que los cannabinoides tienen efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias del cerebro y médula espinal, como es la EM, a través de distintos

mecanismos, como se refleja en la **Figura 2** (26). La activación del receptor CB₁ neuronal tiene efectos neuroprotectores evitando la activación neuronal excesiva. La activación del receptor CB₂ microglial y en las células del sistema inmune se asocia a efectos antiinflamatorios debido a la inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias, entre otros (2). Se reporta así mismo que los cannabinoides tienen actividad antioxidante, protegiendo las neuronas del estrés oxidativo (27).

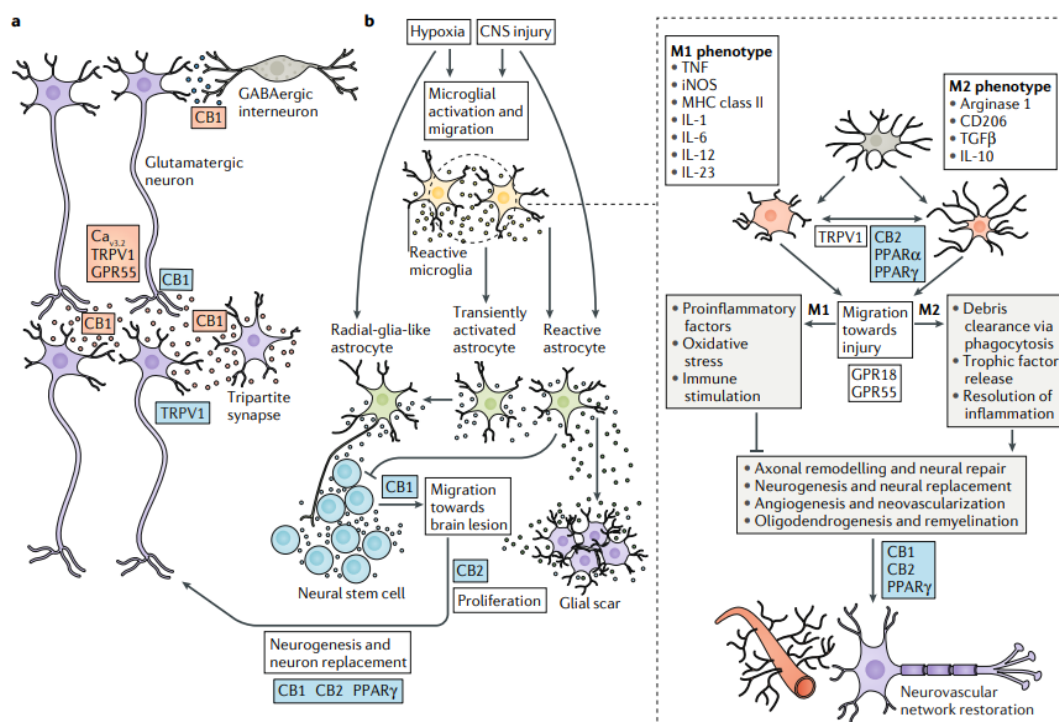


Figura 2. Representación de los receptores endocannabinoides en trastornos neurológicos degenerativos.

Figura obtenida de Cristino et al. (26). El color de los cuadros en los que se encuentran los receptores les asigna un significado diferente: cuadro rojo, la activación de los receptores es perjudicial; cuadro azul, la activación de los receptores es protectora; cuadro sin color, la activación de los receptores puede ser protectora o perjudicial en función de la situación o sus efectos no están claros (26).

A nivel clínico, varios estudios han referido la capacidad antiespástica y analgésica de los compuestos cannabinoides en PcEM (27). Se observa una mejoría en la espasticidad debido a la actividad de los compuestos cannabinoides sobre los receptores CB₁ presinápticos que inhiben la liberación de glutamato y limitan el daño neuroaxonal excitotóxico (30). El efecto analgésico que se les atribuye se debe a la actividad de los mismos sobre varios receptores, modificando la síntesis de

prostaglandinas E-2, disminuyendo la inflamación y el estrés oxidativo entre otros (30).

Actualmente, se encuentra comercializado en varios países el Nabiximol (Sativex[®]) para el tratamiento de la espasticidad y dolor neuropático refractarios en PcEM, un aerosol que contiene una combinación de THC y CBD al 50% (THC:CBD) en base a los estudios realizados a nivel preclínico. La posibilidad de que este preparado tenga efectos beneficiosos en la progresión de la enfermedad es objeto de debate (26).

Por otro lado, el Dronabinol y la Nabilona, análogos sintéticos del THC, han sido aprobados para el tratamiento de la anorexia y caquexia en pacientes con SIDA y las náuseas y vómitos asociados a los fármacos quimioterápicos en varios países (31). Diversos estudios analizan también su efecto sobre los síntomas de la EM (32-33).

Por último, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado recientemente el uso de CBD oral para el tratamiento de las convulsiones en las formas de epilepsia pediátrica (31) y se discute su potencial en el caso de varias enfermedades inflamatorias (27).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este trabajo de revisión es determinar si el uso de compuestos cannabinoides como tratamiento complementario a las terapias convencionales aporta beneficios terapéuticos en PcEM.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si el uso de compuestos cannabinoides de forma complementaria a las terapias convencionales aporta beneficios en el tratamiento de síntomas concretos en PcEM: espasticidad, dolor, función vesical, alteración del sueño y fatiga.
- Determinar si el uso de compuestos cannabinoides junto con terapias convencionales tiene efectos beneficiosos en la progresión de la EM.

- Determinar si el uso de compuestos cannabinoides junto con terapias convencionales modifica la calidad de vida y la percepción del paciente sobre la severidad de su patología.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo se llevó a cabo una revisión de la literatura utilizando la base de datos PubMed como fuente bibliográfica. PubMed es una base de datos biomédica de acceso gratuito y libre especializada en ciencias que actualmente consta de más de 34 millones de referencias bibliográficas procedentes de MEDLINE, revistas científicas y libros online. Ha sido desarrollada y es actualizada por el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) y la *National Library of Medicine* (NLM) (Estados Unidos) (34).

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva orientada a localizar la literatura existente en relación con el potencial terapéutico de los fármacos cannabinoides en la EM. Con este objetivo, se utilizó el método PICO, una estrategia basada en la formulación de una pregunta de investigación a través de la cual se establecen los criterios de inclusión y exclusión de los artículos que formarán parte de la revisión, facilitando la realización de la búsqueda bibliográfica (35):

- P - Paciente/población: grupo de pacientes que interesa estudiar.
 - PcEM de edad adulta de ambos sexos, siendo requisito un número de mujeres superior al de varones reflejando así la epidemiología de la enfermedad.
- I - Intervención: tipo de intervención que se quiere investigar.
 - Uso de terapias basadas en compuestos cannabinoides.
- C - Comparación: con qué otra opción se quiere comparar la intervención.
 - Se compara el uso de terapias basadas en cannabinoides de forma complementaria al uso de tratamientos convencionales - tanto sintomáticos como fármacos modificadores de enfermedad - con el uso único de terapias convencionales
- O - Resultados (*Outcomes*): qué resultado se quiere conseguir.

- Evaluar si existe un efecto beneficioso del uso de compuestos cannabinoides para el tratamiento de la EM.

Pregunta PICO: ¿Aporta algún efecto beneficioso el uso de compuestos cannabinoides como tratamiento complementario al ya existente para los PcEM adultos en comparación con el uso exclusivo de los tratamientos convencionales?

Se establecieron los criterios de inclusión de los artículos en función de la estructura PICO. Se añadieron además 2 criterios de inclusión adicionales: i) los trabajos debían hacer referencia a resultados de ensayos clínicos ejecutados a doble ciego y ii) debían estar publicados entre 2010-2022 (**Tabla 3**).

Tabla 3. Criterios de inclusión en la revisión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Pacientes adultos con EM (mujeres > hombres siendo % mujeres \geq 59%)
Empleo de un compuesto cannabinoide como tratamiento activo
Comparación con tratamiento ya existente
Ensayos clínicos doble ciego
Publicación en el periodo 2010-2022

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed incluyendo el término *multiple sclerosis* y al menos un concepto relacionado con los cannabinoides. La búsqueda fue la siguiente:

(Multiple sclerosis[MeSH Terms]) AND ((cannabinoid* OR cannabinoid agonists OR cannabinoid compounds OR THC OR CBD OR cannabinoid inhibitors OR nabiximols OR CB₁ receptor OR CB₂ receptor)).

Esta búsqueda bibliográfica resultó en un total de 507 publicaciones. A posteriori se realizó un filtrado de estos resultados iniciales restringiéndolos a las categorías PubMed *clinical trial* y *randomized controlled trial*. Como resultado se obtuvieron 47 publicaciones.

Finalmente se filtraron los artículos para excluir aquellos que no cumplían los criterios de inclusión (**Tabla 3**). En primer lugar, se excluyeron los estudios que no estaban publicados entre 2010-2022 resultando 25 publicaciones.

A continuación, se llevó a cabo una lectura inicial de los *abstracts* y material y métodos de estos 25 artículos y se excluyeron 10 artículos por no ser ensayos clínicos a doble ciego. Se excluyeron asimismo aquellos artículos en el que el número de mujeres no era superior al 59% de la muestra (2 artículos) o en los que no se hiciera referencia al número de hombres y mujeres (1 artículo).

Como resultado final de este proceso se seleccionaron 12 artículos para su análisis detallado, los cuales se encuentran recogidos en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Artículos seleccionados tras la búsqueda bibliográfica ordenados según año de publicación

Identificación	Título
Collin et al. 2010 (36)	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis
Kabia et al. 2010 (14)	Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis
Novotna et al. 2011 (37)	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
Zajicek et al. 2012 (11)	Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial
Langford et al. 2013 (15)	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis
Zajicek et al. 2013 (32)	Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): A randomised, placebo-controlled trial
Ball et al. 2015 (38)	The cannabinoid use in progressive inflammatory brain disease (CUPID) trial: A randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicenter trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis
Turcotte et al. 2015 (33)	Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial.
Haupts et al. 2016 (39)	Influence of previous failed anti-spasticity therapy on the efficacy and tolerability of THC:CBD oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity
Van Amerongen et al. 2018 (40)	Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis
Marková et al. 2019 (41)	Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line anti-spastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial

Meuth et al. 2020 (42)	Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial
------------------------	--

A modo de resumen, cumplen los criterios de inclusión y se han seleccionado para formar parte de la revisión artículos sobre ensayos clínicos realizados a doble ciego y publicados entre 2010 y 2022, que incluyan PcEM en edad adulta siendo la mayor parte de los individuos mujeres, y que compararan el uso de terapias basadas en cannabinoides de forma complementaria al uso de tratamientos convencionales con el uso único de terapias convencionales.

El resumen del proceso de selección se puede observar en la **Figura 3**.

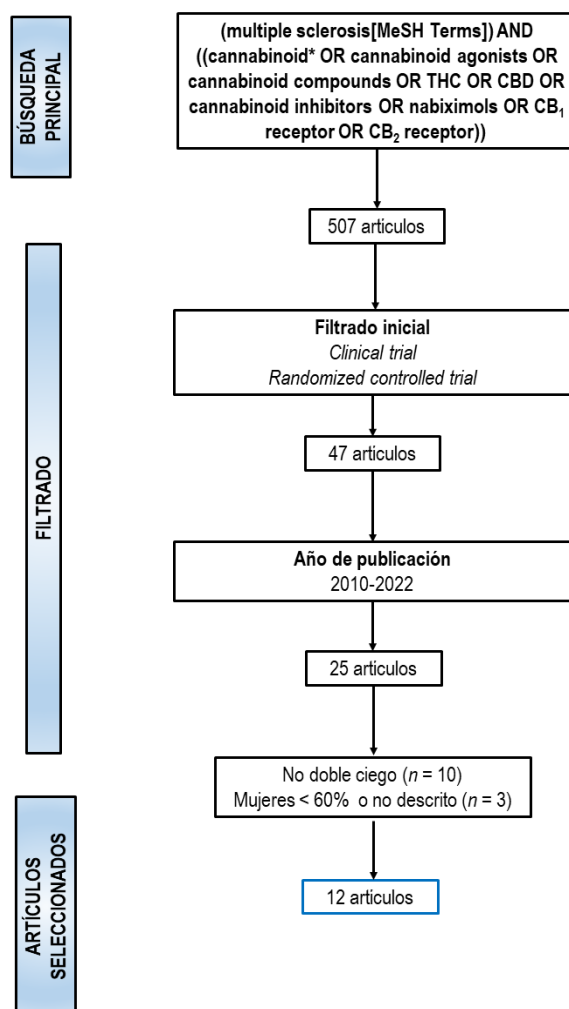


Figura 3. Diagrama de flujo que resume el proceso de selección de artículos.

4. RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de inclusión previamente descritos, se han seleccionado un total de 12 artículos para su análisis detallado, cuyo resumen se encuentra recogido en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Resumen de los estudios.

Identificación	MUESTRA	TTO PREVIO	TTO CB	DURACIÓN	OBJETIVO
Collin et al. 2010 (36)	<i>n</i> = 337 H = 130 (39%) M = 207 (61%) Edad = 48 años	Antiespásticos	THC:CBD <i>Spray</i> oral	15 semanas	Determinar la eficacia de THC:CBD como terapia complementaria a la existente
Kavia et al. 2010 (14)	<i>n</i> = 135 H = 37 (27%) M = 98 (72%) Edad = 48 años	Anticolinérgicos	THC:CBD <i>Spray</i> oral	10 semanas	Determinar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de THC:CBD como medicación complementaria para el tratamiento de la VH
Novotna et al. 2011 (37)	<i>n</i> = 572 H = 255 M = 347 <i>n</i> (B) = 241 H = 96 (40%) M = 145 (60%) Edad = 50 años	Antiespásticos (85%) Otros fármacos sintomáticos	THC:CBD <i>Spray</i> oral	19 semanas	Valorar la eficacia y la seguridad de THC:CBD en comparación con el placebo sobre la espasticidad en PcEM que tenían beneficio insuficiente de su medicación
Zajicek et al. 2012 (11)	<i>n</i> = 277 H = 102 (37%) M = 175 (63%) Edad = 53 años	Antiespásticos (61%) Analgésicos (57%)	THC:CBD Formulación oral	12 semanas	Demostrar la superioridad del cannabinoide sobre el placebo en el tratamiento de la espasticidad
Langford et al. 2013 (15)	<i>n</i> = 339 H = 109 (33%) M = 230 (67%) Edad = 49 años	TME Analgésicos	THC:CBD <i>Spray</i> oral	32 semanas	Determinar la eficacia de THC:CBD para aliviar la polineuropatía asociada a EM
Zajicek et al. 2013 (32)	<i>n</i> = 493 H = 201 (41%) M = 292 (59%)	Sintomático	Dronabinol Formulación oral	36 meses	Determinar si el Dronabinol oral ralentizaba el curso de la EM
Ball et al. 2015 (38)	Análisis posterior y complementario al estudio CUPID de Zajicek et al. 2013 (32)				Determinar si el THC ralentiza la progresión de la EM

					Evaluar la seguridad a largo plazo del THC
Turcotte et al. 2015 (33)	$n = 15$ H = 2 (13%) M = 13 (87%) Edad = 45 años	Gabapentina	Nabilona Formulación oral	9 semanas	Demostrar la eficacia del uso combinado de Nabilona y gabapentina frente al uso de gabapentina
Haupts et al. 2016 (39)	Post-hoc del estudio de Novotna et al. (37)				Determinar si los antecedentes de tratamiento antiespástico inflúan en la eficacia y seguridad del tratamiento con cannabinoide
van Amerongen et al. 2018 (40)	$n = 24$ H = 8 (33%) M = 16 (67%) Edad = 55 años	Antiespásticos	THC Formulación oral	18 semanas	Evaluar la eficacia del cannabinoide en pacientes con EM progresiva Investigar las propiedades PK, la tolerabilidad y sus efectos sobre espasticidad y el dolor
Marková et al. 2019 (41)	$n = 191$ M = 134 (70%) H = 57 (30%) $n (B) = 106$ Edad: 51 años	Antiespásticos Derivado de benzodiazepina	THC:CBD Spray oral	18-22 semanas	Demostrar la eficacia de THC:CBD como tratamiento complementario a la terapia antiespástica
Meuth et al. 2020 (42)	Post-hoc de Marková et al. (41)				Determinar si el estado de discapacidad, gravedad y duración basal puede influir en la respuesta al tratamiento cannabinoide

Ensayos clínicos ordenados por orden de publicación, de más antiguo a más reciente. “H” hace referencia a hombres. “M” hace referencia a mujeres. “Edad” se refiere a la media de edad de los participantes. “ $n (B)$ ” hace referencia al número de pacientes que se incluyeron en la segunda fase de los estudios que estaban formados por más de una fase, teniendo esta segunda criterios de inclusión más estrictos. TTO previo: tratamiento previo. TTO CB: tratamiento cannabinoide. TME: terapias modificadoras de la enfermedad. Propiedades PK: propiedades farmacocinéticas.

Estos estudios pueden dividirse en 2 grandes grupos en función del tratamiento que emplean: THC:CBD o THC (fitocannabinoide o análogo sintético) (**Tabla 6**). En todos los estudios analizados se compara el tratamiento con compuestos cannabinoides de manera complementaria al tratamiento convencional versus el uso de tratamiento convencional junto con un placebo. En adelante, se hará referencia al tratamiento empleado en cada estudio de forma abreviada como “tratamiento cannabinoide versus placebo”, teniendo en cuenta que en ambos casos se administra uno u otro siempre de forma complementaria a un tratamiento convencional, tratándose de una terapia combinada en todos los casos. El análisis se ha realizado valorando los efectos de la terapia con cannabinoides sobre los distintos síntomas en PcEM.

Tabla 6. Resumen de los resultados obtenidos en los estudios.

	THC:CBD		THC (fitocannabinoide o análogo sintético)		
	THC:CBD spray	Extracto THC:CBD oral	Nabilona oral	Dronabinol oral	Otra formulación oral
Nº Total de estudios	7 estudios	1 estudio	1 estudio	2 estudios	1 estudio
Espasticidad	Mixto (6/7)	Positivo	No estudiado	No estudiado	Mixto
Dolor	6 estudios analizan dolor sin especificar el tipo (dolor general) 3 estudios analizan específicamente el dolor neuropático				
Dolor general	Mixto (5/7)	Mixto	No estudiado	No estudiado	No estudiado
Dolor neuropático	Mixto (1/7)	No estudiado	Mixto	No estudiado	Mixto
Función vesical	Mixto (3/7)	No estudiado	No estudiado	No estudiado	No estudiado
Alteración del sueño	Mixto (5/7)	Positivo	No estudiado	No estudiado	Sin efecto
Fatiga	Sin efecto (2/7)	No estudiado	No estudiado	No estudiado	Mixto
Progresión / Discapacidad	Sin efecto (1/7)	Sin efecto	No estudiado	Mixto	Sin efecto
Calidad de vida / perspectiva	Mixto (6/7)	Positivo	Positivo	Sin efecto	Sin efecto
Efectos adversos	Leves / moderados				

Efecto mixto: en algunos casos este efecto es estadísticamente significativo y en otros no. Dolor: se subdivide en 2 apartados: dolor general, en el que se incluyen los estudios que no hacen referencia al tipo de dolor del que hablan y dolor neuropático, en el que se incluyen los estudios que tratan específicamente este tipo de dolor.

4.1 ESPASTICIDAD

La espasticidad, definida como un aumento anormal del tono muscular, hace que los músculos se pongan rígidos y se puedan dar espasmos musculares involuntarios. Es muy común e incapacitante en los PcEM, y aumenta en gravedad y prevalencia según la enfermedad progresa, empeorando la calidad de vida del paciente (41-42).

De los 12 estudios analizados, 8 estudiaron el efecto de los cannabinoides en tratamiento combinado con otros fármacos sobre la espasticidad en la EM en comparación con el placebo. Utilizaron THC:CBD *spray* como agonista cannabinoide 6 de los ensayos clínicos (15,36-37,39,41-42), mientras que uno empleó extracto de THC:CBD oral (11) y otro una formulación oral sólo de THC (40). En general, se utilizó la escala NRS para evaluar los efectos percibidos por los PcEM.

Entre los ensayos que emplearon THC:CBD *spray*, únicamente el realizado por Langford et al. (15) no encontró mejoras significativas entre el uso de placebo y el preparado cannabinoide en la espasticidad según la escala NRS.

Los estudios restantes encontraron beneficios significativos asociados al empleo del cannabinoide en comparación al placebo en la espasticidad (36-37,39,41-42), si bien el estudio realizado por Collin et al. (36) únicamente encuentra diferencias cuando analiza la población que llegó al final del estudio (no teniendo en cuenta aquellos que abandonaron antes de tiempo). Además, dos análisis post-hoc demostraron que la puntuación NRS de espasticidad mejoraba en PcEM tratados con compuestos cannabinoides independientemente de la puntuación en la escala EDSS al comienzo del estudio, de la duración de la espasticidad al inicio del ensayo y del tratamiento antiespástico que hubiesen recibido los pacientes anteriormente. Se vio asimismo que en los pacientes con puntuaciones NRS más altas al inicio del estudio ($NRS > 6$) el efecto fue más marcado que en los que partían de niveles menores de espasticidad (39,42).

Por otro lado, 3 de los ensayos incluidos en el análisis utilizaron también la escala MAS y valoraron la frecuencia y la gravedad de los espasmos, con efectos mixtos en función del estudio analizado. El ensayo realizado por Markovà et al. (41) encontró diferencias significativas de los compuestos cannabinoides en la escala MAS y en la

gravedad de los espasmos, mientras que Novotna et al. (37) en la frecuencia de los mismos.

Por su parte, Zajicek et al. (11) emplearon THC:CBD oral y utilizaron la escala CRS, encontrando beneficios significativos de su uso tanto en la espasticidad como en los espasmos en comparación al placebo.

En el estudio de van Amerongen et al. (40) utilizando una forma oral de THC no se encontraron diferencias entre tratamientos en los parámetros objetivos (la amplitud máxima del reflejo de Hoffmann a la respuesta máxima M, registrada en el músculo sóleo tras la estimulación electrofisiológica del nervio tibial y MAS), pero sí en los parámetros subjetivos medidos mediante la escala NRS, siendo estas diferencias significativas al cabo de 2 semanas pero no al final del tratamiento ni a largo plazo. El registro de la espasticidad mediante un diario no evidenció diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. De modo que se vio una discordancia entre parámetros objetivos y subjetivos (40).

En conclusión, parece haber un efecto significativo beneficioso asociado al uso de THC:CBD, tanto *spray* como oral, sobre la espasticidad, que parece ser independiente del tratamiento previo, de la duración de la espasticidad y de la EDSS, aunque sí que es más marcado en pacientes con espasticidad inicial mayor. El uso de THC parece tener un efecto menos concluyente.

4.2 DOLOR

El dolor es uno de los síntomas más comunes en la EM. Se produce de forma secundaria a la rigidez muscular por el aumento del tono muscular y de los espasmos, provocando gran angustia e incapacidad a los pacientes (11). Por otro lado, el 50% del dolor experimentado por los PcEM es de origen neuropático, es decir, secundario al daño nervioso, responde mal a los analgésicos convencionales y carece de cura (15,33)

De los 12 ensayos clínicos incluidos en el análisis 9 analizaron el efecto analgésico de los cannabinoides o placebo en combinación con otras terapias. Además, 6 de ellos analizaron el dolor general, sin especificar el tipo del dolor al que hacen referencia, mientras que 3 estudios analizaron específicamente el dolor neuropático.

4.2.1 Dolor general

De los ensayos clínicos que estudiaron el dolor general 5 estudios emplearon THC:CBD *spray* como agonista cannabinoide, utilizando 3 de ellos la escala NRS (36,41-42) y 2 de ellos analizándolo como un dominio del SF-36 (37,39). El estudio restante empleó un extracto de THC:CBD oral junto con la escala CRS (11). En general, los efectos encontrados fueron mixtos.

Por un lado, Markovà et al. (41) emplearon THC:CBD *spray* como tratamiento activo y la escala NRS del dolor, demostrando una reducción significativa del dolor con el agonista cannabinoide en comparación al placebo ($p < 0.0013$). El análisis post-hoc (42) concluyó que la EDSS y el valor NRS de espasticidad al inicio del estudio afectaban de forma diferencial en la respuesta al tratamiento con el agonista cannabinoide, observándose una mejoría significativa asociada a la administración de la medicación cannabinoide en la escala de dolor NRS en pacientes con una EDSS basal ≥ 6 ($p = 0.003$) y en pacientes con una espasticidad > 6 según la escala NRS ($p = 0.0008$). Por otro lado, el dolor se redujo significativamente independientemente de la duración de la espasticidad de la EM (42).

Sin embargo, el estudio realizado por Collin et al. (36), indicó que no había diferencias significativas entre tratamientos sobre la percepción de dolor en los PcEM, siendo ambos resultados contradictorios entre sí.

Los restantes estudios que emplearon THC:CBD *spray* y utilizaron un dominio de la SF-36 no encontraron diferencias significativas sobre el dolor entre tratamiento cannabinoide y el placebo ($p = 0.06$) (37). Sin embargo, analizando la población en función del número de tratamientos fallidos para la espasticidad (1 ó 2 tratamientos ineficaces con tizanidina o baclofeno), se vio que en aquellos pacientes con un único fracaso de tratamiento sí había una mejora significativa del dolor a favor del medicamento cannabinoide ($p = 0.035$), mientras que aquellos con 2 fracasos se igualaba a la población general ($p = 0.068$) (39). En conclusión, el *spray* de THC:CBD mostró efectos mixtos en función del diseño del estudio y el análisis de subgrupos.

El estudio de Zajicek et al. (11), realizado con THC:CBD oral, obtuvo resultados contradictorios. Por un lado, demostró beneficios significativos sobre el dolor a favor de la medicación cannabinoide a las 4 y 8 semanas de tratamiento, pero no a las 12

semanas. Al analizar los resultados por subgrupos se observó que cuando el dolor inicial era más elevado había diferencias significativas entre tratamientos a favor de la medicación cannabinoide, debido probablemente a una menor respuesta al placebo (11).

A modo de resumen, los resultados de los estudios analizados sobre la eficacia analgésica de las medicaciones cannabinoides en PcEM ofrecen resultados poco concluyentes. El efecto del THC:CBD *spray* difiere entre estudios y los ensayos que reportan diferencias significativas a favor del tratamiento cannabinoide muestran que la duración de la espasticidad no influye en la respuesta analgésica, mientras que sí que hubo mayor respuesta en pacientes con mayor discapacidad basal según la escala EDSS, mayor puntuación en la escala NRS de espasticidad y en aquellos que habían tenido un fracaso de tratamiento. Además, al emplear un extracto oral, se vio una tendencia favorable a favor de THC:CBD, sobre todo en los grupos con tasas de dolor inicial más altos, donde sí se alcanzó la significación estadística.

4.2.2 Dolor neuropático

Los estudios que analizaron el efecto de los cannabinoides sobre el dolor de origen neuropático, utilizaron principalmente la escala VAS y la NRS. Cada ensayo empleó una formulación cannabinoide diferente como tratamiento activo frente a placebo en combinación con otros fármacos y los resultados fueron mixtos en todos ellos.

Por un lado, Langford et al. (15), realizaron un ensayo dividido en dos fases y utilizaron THC:CBD *spray* y la escala NRS. La primera fase consistió en una etapa de tratamiento y autotitulación de la medicación de 14 semanas, donde se encontraron diferencias significativas a favor de la medicación cannabinoide en comparación con el placebo a las 10 semanas de tratamiento pero no al final del mismo. Sin embargo, en la segunda fase, que consistió en una fase de dosis estable durante 12 semanas, sí se vio un claro efecto positivo a favor del tratamiento cannabinoide ($p = 0.028$). Estas diferencias entre fases podrían deberse a que los pacientes se autotitulaban la dosis en la primera. Además, los sujetos tenían una percepción subjetiva sobre el cambio de su enfermedad, de manera que la combinación de ambas podría haber influido en la respuesta al placebo (15).

Los estudios restantes emplearon formas orales de compuestos cannabinoides. El estudio de Turcotte et al. (33) utilizó Nabilona oral o placebo en combinación con gabapentina en comparación con el uso de la gabapentina aislada y utilizó la escala VAS y un diario de dolor para valorar la eficacia analgésica. Además, tuvo en cuenta 2 efectos relacionados con el dolor: la intensidad del mismo en las últimas 24 horas (*VASPAIN*) y el impacto del dolor en las actividades de la vida diaria (*VASIMPACT*).

Se observó un efecto positivo significativo de la Nabilona respecto al placebo en la disminución de la intensidad del dolor, siendo más notable en los últimos 10 días de tratamiento ($p < 0.001$). Sin embargo, no se vio esta diferencia en el impacto del dolor como síntoma, observándose además mayores efectos en los pacientes que utilizaron placebo que en los que emplearon tratamiento activo en los últimos 10 días (33).

Por último, el estudio realizado por van Amerongen et al. (40) empleó una formulación diferente de THC oral y analizó la eficacia analgésica en 2 fases y mediante la escala NRS y un registro diario por parte del paciente. La primera de ellas tuvo como objetivo determinar la dosis efectiva óptima para tratar a cada individuo y limitar el riesgo de eventos adversos, administrando 3 dosis consecutivas de activo o placebo, seguida de una segunda fase de 4 semanas de tratamiento con la dosis establecida como óptima. En la primera fase no se observaron efectos significativos ($p = 0.8470$) según la escala NRS y en la segunda se vio una tendencia favorable aunque no significativa a favor del tratamiento con la medicación cannabinoide al final del ensayo, siendo estas diferencias significativas a las 2 semanas. Sin embargo, el registro de estos datos en un diario por el paciente, no demostró diferencias entre tratamientos ($p = 0.6581$) (40). El análisis post-hoc (40) mostró diferencias significativas a favor del agonista cannabinoide en comparación al placebo ($p = 0.0360$ al de 4 semanas) cuando se analizaron únicamente los PcEM que tenían dolor al inicio del tratamiento. En base a estas observaciones se concluyó que la ausencia de efecto significativo en el estudio previo se asociaba al hecho de que parte de la población no tenía capacidad de mejora ya que partían de un NRS = 0. Los efectos positivos en la reducción del dolor a largo plazo de la medicación cannabinoide tampoco fueron significativos ($p = 0.198$) (40).

En conclusión, la eficacia analgésica de los compuestos cannabinoides resultó variable y poco concluyente teniendo en cuenta el conjunto de los resultados analizados, si bien

se observa una tendencia a un efecto favorable asociada al uso de los diferentes agonistas cannabinoides en los PcEM.

4.3 FUNCIÓN VESICAL

La disfunción vesical es un síntoma habitual en PcEM. La mayoría de los enfermos desarrollan VH a los 10 años del diagnóstico inicial. Además, los síntomas derivados como el tenesmo, la incontinencia de urgencia, la alta frecuencia miccional y nicturia, alteran la vida de los pacientes (14). Se trata de una sintomatología poco estudiada en general, habiendo únicamente 3 ensayos clínicos que analizaran la alteración en la función vesical en PcEM tratados con medicaciones cannabinoides, y que se han realizado utilizando diferentes criterios de valoración.

El estudio realizado por Kavia et al. (14) es el ensayo clínico más completo y el que más parámetros evalúa. Empleó como criterio principal el cambio en el número de episodios de incontinencia urinaria de principio a fin del ensayo. Además, se emplearon criterios secundarios como la urgencia miccional, la nicturia, el número de compresas empleadas y su peso, la frecuencia urinaria diurna y escala NRS para evaluar la gravedad de los síntomas urinarios etc. Los otros 2 estudios urinarios (15,36) emplearon únicamente la escala NRS para evaluar la gravedad de los síntomas. Todos los estudios utilizaron como cannabinoide THC:CBD *spray*, y en general se reportan efectos mixtos que incluyen tanto efectos significativos como no significativos entre placebo y tratamiento activo en los diferentes criterios de valoración.

Los estudios de Langford et al. (15) y Collin et al. (36) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de placebo y tratamiento activo en lo referente a sintomatología vesical analizada mediante la escala NRS. Sin embargo, el realizado por Kavia et al. (14) sí encontró diferencias estadísticamente significativas con el uso de la medicación cannabinoide ($p < 0.05$). Así pues, los resultados de la valoración utilizando este criterio no son concluyentes aunque sí favorables al tratamiento cannabinoide.

El estudio de Kabia et al. (14), también reporta efectos positivos significativos a favor de THC:CBD *spray* en comparación al placebo al analizar el volumen residual postmiccional, el número de micciones diurnas y la nicturia, en este último caso siendo

la diferencia más marcada en los pacientes con síntomas más graves. Aun así, no se encontraron efectos positivos en el resto de parámetros secundarios evaluados (14).

En conclusión, los ensayos revisados muestran efectos poco concluyentes del THC:CBD *spray* en el tratamiento de la disfunción vesical característica de la EM, mostrando beneficios significativos en comparación con el placebo para determinados síntomas vesicales y efectos no concluyentes o mixtos para otros. En todo caso se observa una tendencia a la mejora de la función vesical asociada al uso de compuestos cannabinoides.

4.4 ALTERACIONES DEL SUEÑO

Las alteraciones del sueño son más frecuentes en PcEM que en la población general y a menudo se relacionan con el resto de síntomas de la propia enfermedad, sobre todo con la espasticidad muscular (11,36).

Entre los estudios revisados un total de 7 analizaron el efecto de los cannabinoides en comparación con el placebo sobre el sueño, utilizando 5 de los mismos la escala NRS y THC:CBD *spray* como tratamiento activo (15,36-37,39,41). El estudio realizado por Zajicek et al. (11) empleó la escala CRS y extracto de THC:CBD oral y, por último, el realizado por van Amerongen et al. (40) usó el PSQI y una formulación oral de THC. En relación con los síntomas analizados, la disminución de la interrupción del sueño fue estudiada por 3 ensayos, mientras que la calidad del sueño lo fue por 4. En general los efectos observados fueron variables en función del estudio.

En lo relativo a la interrupción del sueño, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de THC:CBD *spray* en comparación al uso del placebo en 2 estudios (37,41). El análisis post-hoc del ensayo de Novotna et al. (39) dividió los pacientes en aquellos que habían tenido 1 ó 2 fracasos de tratamiento con baclofeno o tizanidina y se concluyó que aquellos que habían sufrido un único fracaso mostraban diferencias estadísticamente significativas tras la utilización de THC:CBD *spray* en comparación al placebo mientras que los que habían sufrido 2 fracasos no mostraron diferencias significativas, aunque sí se vio una tendencia favorable asociada a los cannabinoides.

Los restantes ensayos clínicos incluidos en el análisis estudiaron únicamente la calidad del sueño. El estudio realizado por Collin et al. utilizando THC:CBD *spray* (36) no mostró diferencias significativas entre placebo y cannabinoides ($p = 0.764$). El estudio restante hecho por Langford et al. (15) mostró resultados contradictorios entre las distintas fases del ensayo, habiendo diferencias significativas con el tratamiento cannabinoide en comparación con el placebo únicamente en una de las fases ($p = 0.015$) seguramente por lo ya descrito de este estudio al analizar el resto de síntomas (véase 4.2.2).

Por otro lado, en el estudio de Zajicek et al. (11), se observaron diferencias significativas a favor del THC:CBD oral sobre la calidad del sueño ($p < 0.005$). Sin embargo, el estudio más reciente realizado por van Amerongen et al. (40) no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con cannabinoides y el placebo en el PSQI.

A modo de resumen, se observan efectos beneficiosos del THC:CBD *spray* sobre la interrupción del sueño en PcEM, a pesar de no ser los resultados estadísticamente significativos en todos los estudios. Los resultados sobre la calidad del sueño son más confusos siendo significativos para el THC:CBD oral y favorables en el caso del THC:CBD *spray*. El uso de THC no parece asociarse a efectos beneficiosos sobre la calidad del sueño en PcEM.

4.5 FATIGA

La fatiga se describe como una sensación de agotamiento mental o físico extremo, siendo uno de los síntomas más comunes referidos por los PcEM (15).

De los 12 estudios considerados para el análisis únicamente 3 valoraron el efecto de los compuestos cannabinoides sobre la fatiga. Los ensayos realizados por Collin et al. (36) y Lanford et al. (15) emplearon THC:CBD *spray* como tratamiento activo y la escala NRS como criterio de valoración, mientras que el estudio de van Amerongen et al. (40) empleó una formulación oral de THC y la escala FSS. Se observaron efectos contradictorios entre los dos tipos de tratamientos, siempre comparados con el uso de placebo.

Los estudios que emplearon THC:CBD *spray* no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con cannabinoides y el placebo (15,36). En el estudio realizado con la formulación oral de THC se observó una reducción significativa de la fatiga tras 2 semanas de tratamiento ($p = 0.0382$) pero no a las 4 semanas ($p = 2.065$) (40).

4.6 DISCAPACIDAD Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Únicamente 5 de los 12 estudios incluidos en el análisis evaluaron el efecto de los cannabinoides sobre la discapacidad y la progresión de la EM, utilizando principalmente la EDSS. En general, no se observaron efectos beneficiosos significativos del tratamiento con medicaciones cannabinoides en comparación con el placebo.

Entre los ensayos clínicos mencionados, 2 emplearon como tratamiento activo THC:CBD en *spray* (41) o en formulación oral (11), mientras que los 3 estudios restantes emplearon formulaciones orales de THC (32,38,40). Ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con la medicación cannabinoide y el placebo sobre la progresión de la enfermedad desde el inicio hasta el final del tratamiento (11,32,38,40-41).

Hay que tener en cuenta que en el ensayo CUPID de Zajicek et al. (32) los pacientes incluidos presentan un nivel de discapacidad muy avanzada al inicio del estudio, lo cual puede haber influido en la ausencia de mejora significativa en este aspecto, ya que en los subgrupos con menor discapacidad al inicio del ensayo ($EDSS < 6$) sí se observó un efecto beneficioso de los cannabinoides en la progresión de la enfermedad (32).

En el estudio realizado por Zajicek et al. (32) y en el de Ball et al. (38) con Dronabinol oral se valoró la progresión de la EM mediante resonancia magnética y se concluyó que la medicación cannabinoide no tenía efectos sobre la atrofia cerebral ni sobre la aparición de nuevas lesiones en comparación con el placebo.

En conclusión, los efectos beneficiosos de los cannabinoides sobre la progresión de la enfermedad y la discapacidad en PcEM son dudosos, si bien se observa una tendencia

positiva en pacientes con EDSS basal baja ($EDSS < 6$), factor a tener en cuenta para futuros ensayos.

4.7 CALIDAD DE VIDA Y PERCEPCIÓN DEL PACIENTE SOBRE SU ENFERMEDAD

Los síntomas descritos anteriormente contribuyen, en general, a una disminución de la calidad de vida del paciente y a una alteración en su vida cotidiana que los pacientes perciben como significativa y que se ha evaluado en la mayoría de los estudios considerados en este trabajo empleando distintos métodos de valoración entre los que destacan el SGIC o PGIC. Otros también emplean la encuesta sobre calidad de vida SF-36, el cuestionario de salud EQ-5D o la MSIS-29.

Entre los estudios analizados un total de 6 utilizaron THC:CBD *spray* como medicación cannabinoide, siendo los resultados controvertidos entre ellos, si bien se observa una tendencia general a la mejora de la calidad de vida asociada al tratamiento con compuestos cannabinoideos.

Markovà et al. (41) no encontraron efectos a favor de THC:CBD *spray* utilizando la escala SF-36 pero sí reportaron efectos favorables en la SGIC a las 4 semanas de tratamiento ($p = 0.00005$), si bien este efecto fue disminuyendo, perdiéndose la significación estadística las 12 semanas ($p = 0.1615$).

El ensayo realizado por Novotna et al. (37) mostró diferencias significativas a favor de la medicación cannabinoide en comparación con el placebo en el SGIC, pero no en el SF-36 ni en el EQ-5D. El análisis *post-hoc* (39) evidenció que, en general, estos resultados eran independientes del número de fracasos de tratamiento previos, si bien los efectos del tratamiento cannabinoide fueron más pronunciados en aquellos PcEM con fracasos de tratamiento previos (39).

Zajicek et al. (11) reportaron un efecto favorable del THC:CBD oral, en la escala MSIS-29. Sin embargo, otros estudios realizados igualmente con la escala MSIS-29 y con Dronabinol oral no encontraron un efecto favorable de este compuesto sobre la calidad de vida o la impresión del sujeto en comparación al uso del placebo (32,38). Estudios adicionales realizados utilizando la escala PGIC reportaron resultados positivos para THC:CBD *spray* ($p = 0.005$) (14) y para la Nabilona ($p < 0.05$) (33)

pero no para otro tipo de formulación oral (40). Por último, únicamente 2 de los ensayos clínicos incluidos en el análisis reportaron una ausencia de efecto entre tratamientos si bien la valoración sugiere beneficios sutiles asociados a las medicaciones cannabinoides (15,36).

En conclusión, parece haber una tendencia positiva a favor de los cannabinoides en la mejora de la calidad de vida y de la impresión que los pacientes tienen sobre su enfermedad desde el inicio hasta el final de los estudios, incluso en aquellos que no resultan ser significativos, ya que la mayoría de ellos encuentran mejora en algún parámetro relacionado con la calidad de vida.

4.8 PERFIL DE SEGURIDAD

Respecto a la seguridad de los cannabinoides, todos los estudios analizaron la seguridad del tratamiento teniendo en cuenta el número de efectos adversos y su gravedad, siendo en su mayoría escasos, leves y reversibles, por lo que parece que el uso de estos compuestos es seguro en la práctica clínica.

4.8.1 THC:CBD *spray* y oral

La mayoría de efectos adversos registrados fueron leves o moderados. Entre ellos, los más frecuentemente observados asociados al uso de medicaciones cannabinoides fueron trastornos del sistema nervioso y gastrointestinal: mareos, vértigos, fatiga, náuseas y somnolencia (15,37,41). En algún caso se registró asimismo la aparición de infecciones del tracto urinario y trastornos psiquiátricos (11,36-37)

La incidencia de los efectos adversos en el grupo tratado con medicación cannabinoide versus placebo difiere entre los distintos estudios incluidos en este análisis, siendo similar en ambos grupos de estudio según algunos autores (37,41), o marcadamente más frecuentes en el grupo de tratamiento activo que en el de placebo según otros (11,15). Aun así, el cese de tratamiento debido a los efectos adversos fue similar entre grupos (15).

En conclusión, las medicaciones cannabinoides fueron bien toleradas por los PcEM, con efectos adversos mínimos y en su mayoría de carácter leve y reversible.

4.8.2 THC (cannabinoide sintético o fitocannabinoide)

Los efectos adversos asociados al uso exclusivo de THC también fueron en su mayoría leves y moderados, destacando los mareos, la somnolencia y la fatiga (32-33,40). Con el uso de Dronabinol se registraron además problemas de coordinación, caídas y elevado número de hospitalizaciones, pero generalmente debido a consecuencias de los síntomas de la propia enfermedad (32). Se registró asimismo algún efecto adverso psiquiátrico, pero todos se encontraban dentro del perfil de seguridad esperado (40). Destacar que con el empleo de Nabilona (33) se vio que además de que los efectos adversos no eran graves, disminuyeron con el tiempo.

En conclusión, el uso exclusivo de THC y sus derivados sintéticos en formulación oral tiene un perfil de seguridad aceptable y los efectos adversos encontrados en su mayoría fueron leves.

5. DISCUSIÓN

Actualmente está bien establecido que los compuestos cannabinoides poseen diversos efectos terapéuticos sobre distintas patologías (inmunosupresor, neuroprotector, anti-inflamatorio...) a nivel preclínico asociados a la activación de los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂ (2). Se ha observado que la activación del receptor CB₁ en las neuronas aportaría, entre otros, efectos neuroprotectores y la estimulación del receptor CB₂ microglial y en células del sistema inmune efectos anti-inflamatorios, como ya ha sido mencionado (2). En esta línea, en algunos países se encuentran comercializados para el empleo en el tratamiento de determinadas patologías distintos compuestos cannabinoides como el Nabiximol, el Dronabinol o la Nabilona cuya utilidad se sustenta tanto en la evidencia preclínica como en los ensayos clínicos realizados (26,31).

La EM es la patología mejor analizada en términos de eficacia terapéutica de los compuestos cannabinoides y se han llevado a cabo multitud de ensayos clínicos que, como se menciona en este trabajo, son muy heterogéneos en lo relativo a la medicación cannabinoide utilizada, la vía de administración, los parámetros y las escalas utilizadas para la evaluación sintomática de los pacientes. Esta revisión intenta resolver si los compuestos cannabinoides empleados como tratamiento complementario a los ya

existentes aportan beneficios terapéuticos en los PcEM en base a los ensayos clínicos realizados en el periodo 2010-2022.

En función de los resultados observados en los ensayos clínicos, se puede concluir que el síntoma en el que la mejoría con el empleo de compuestos cannabinoides es más evidente es la espasticidad, sobre todo con el empleo de THC:CBD tanto *spray* como oral, ya que la mayoría de estudios que lo analizan muestran que su empleo mejora la espasticidad respecto al placebo (36-37,39,41-42). El uso de THC aislado no tiene efectos tan concluyentes como la combinación THC:CBD, aunque sí que presenta tendencia a un efecto beneficioso (40). El único estudio que no encontró ningún beneficio significativo asociado al uso de cannabinoides sobre la espasticidad (15) atribuye este hecho a la autotitulación de la dosis por parte de los pacientes y a la percepción subjetiva sobre el cambio. En relación con la espasticidad, podemos concluir por tanto que el empleo de compuestos cannabinoides supone una mejoría frente a las terapias aisladas normalmente utilizadas en los PcEM y podría ser una buena estrategia terapéutica.

Por el contrario, los estudios que analizan la progresión de la enfermedad coinciden en que los compuestos cannabinoides no aportan beneficios significativos sobre la evolución de la discapacidad (11,32,38,40-41). Se postula, sin embargo, que esta ausencia de beneficio podría asociarse al nivel de discapacidad de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, ya que sí que se observaron efectos beneficiosos del uso de compuestos cannabinoides al analizar los subgrupos con una discapacidad basal menor ($EDSS < 6$) (32). Este hallazgo sugiere la necesidad de modificar los criterios de inclusión de los pacientes en futuros ensayos clínicos, de forma que éstos presenten una alta capacidad de progresión de la enfermedad (32), ya que aquellos con discapacidad más avanzada tienen menor rango de mejora. Además, debido a la escasez de estudios y tratamientos para la progresión de la EM, antes de clasificar a los cannabinoides como compuestos que únicamente mejorarían los síntomas de la EM, sería óptima la realización de más estudios con tratamientos bien tolerados y en pacientes poco discapacitados (38).

El resto de los síntomas analizados no muestran resultados asociados al tratamiento con cannabinoides tan claros como la espasticidad o la progresión de la enfermedad:

los estudios analizados son contradictorios y es por tanto necesario llevar a cabo ensayos clínicos adicionales para llegar a conclusiones definitivas.

El dolor en su conjunto fue un síntoma bastante evaluado en los estudios considerados (11,15,33,36-37,39-42). De forma general se observó una tendencia positiva asociada al uso de compuestos cannabinoides. Sin embargo, los resultados en los propios estudios resultaron contradictorios, siendo poco concluyentes como para llegar a una resolución óptima sobre los beneficios de su empleo. Cabe destacar que los resultados sugieren beneficios de la combinación de Nabilona con Gabapentina para el dolor neuropático, donde sí se observaron efectos significativos en uno de los ensayos (33). Serían necesarios más estudios que evaluaran el potencial analgésico de los compuestos cannabinoides en PcEM que tengan dolor al inicio del tratamiento y capacidad de mejora para poder valorar adecuadamente el efecto de los cannabinoides (40).

Respecto a las alteraciones del sueño, parece existir un efecto diferencial entre el empleo de THC:CBD (*spray* u oral), donde se observa un efecto beneficioso tanto en la calidad (11,15,36) como en la interrupción del sueño (37,39,41), frente al uso exclusivo de THC (40), que no asocia ningún efecto positivo. Estos resultados sugieren que el efecto beneficioso, en este caso, lo aportaría el CBD, o bien que este compuesto atenúa posibles efectos adversos sobre el insomnio asociados al THC.

Las alteraciones vesicales y la fatiga son los síntomas menos estudiados. Los resultados obtenidos respecto a la función vesical se restringen al uso de THC:CBD *spray* (14-15,36) y son poco concluyentes aunque con tendencia al beneficio. Respecto a la fatiga, parece haber un efecto positivo con el uso exclusivo de THC (40) mayor que con la combinación de THC:CBD (15,36).

Todos los síntomas descritos anteriormente suponen una pérdida de calidad de vida en los PcEM. De los estudios analizados podemos concluir que el uso de compuestos cannabinoides otorga a los PcEM una sensación subjetiva de mejoría en su vida. Las causas no están del todo claras ya que incluso en los estudios en los que no se alcanza significación estadística en la valoración de los diversos síntomas (33) se observa esta mejora en la calidad de vida asociada sobre todo al uso combinado de THC:CBD tanto *spray* como oral. Cabe considerar, por lo tanto, que la administración de compuestos

cannabinoides como tratamiento complementario en la EM ofrece beneficios significativos a los PcEM y supone un argumento a favor de su uso en esta patología a pesar de no estar determinado si mejora claramente la sintomatología.

Respecto a los distintos compuestos cannabinoides, se observó una diferencia de adhesión al tratamiento en función de la dosificación de los mismos, sobre todo en relación a las tasas de abandono asociadas a los efectos adversos. La capacidad del Sativex para proporcionar una respuesta terapéutica óptima varía en función de la dosis. Se observa una mejor adherencia al tratamiento y una menor tasa de abandono desde el ensayo realizado por Novotna et al. en 2011 (37), debido probablemente a una reducción de la dosis máxima permitida a 12 pulverizaciones máximo cada 24 horas equivalente a 32,4 mg de THC máximo al día. Previamente (14,36) se habían empleado dosis superiores, con tasas de abandono más elevadas probablemente asociadas a una mayor incidencia de efectos adversos. Parece por tanto recomendable adherirse a este criterio de cara a la realización de futuros ensayos clínicos. La dosis máxima de THC utilizada en formulación THC:CBD oral fue de 25 mg de THC/día (11) y no se observaron diferencias relativas a la incidencia de efectos adversos entre formulación oral y *spray*.

Respecto a las formas que únicamente contienen THC, la dosificación en los estudios analizados fue muy heterogénea. Mientras que con Dronabinol se alcanzaron dosis máximas de 28 mg/día (32), con Nabilona únicamente se emplearon dosis máximas de 2 mg/día (33) que fueron mejor toleradas y se asociaron a una mayor adherencia al tratamiento. La conclusión de cara a futuros ensayos clínicos es que convendría reducir las dosis de Dronabinol para aumentar el cumplimiento.

Además, el ensayo realizado por van Amerongen et al. (40) con una formulación oral de THC llevó a cabo una fase previa en la que se investigó la dosis máxima tolerada por los pacientes, individualizándola en cada caso hasta el máximo de 16 mg/día. Esta estrategia podría considerarse un buen mecanismo para individualizar el tratamiento y conseguir una mayor adherencia y menor tasa de abandonos.

La elección de THC:CBD o sólo THC -a las dosis óptimas recomendadas que ya han sido mencionadas- en base al perfil de efectos adversos encontrados, parece no ser relevante de cara a la práctica clínica, ya que en todos los casos los efectos adversos

fueron en su mayoría de carácter leve-moderado y autolimitados. Aun así, podría existir una relación entre el empleo de CBD junto con THC y una disminución de efectos adversos en comparación al empleo único de THC, debido a que el CBD no proporciona efecto psicoactivo y además parece que podría atenuar los efectos adversos del THC tal y como se ha comentado previamente (14).

Dicho esto, sí se puede observar un efecto diferencial del THC:CBD y del THC en síntomas como las alteraciones del sueño, donde según los estudios sería preferible emplear la combinación, o la fatiga, donde sería recomendable sólo THC. De modo que, aunque a efectos globales y teniendo en cuenta los posibles efectos adversos, no parece haber una diferencia significativa de efecto entre compuestos cannabinoides, en estos casos concretos se podría optar por elegir un cannabinoide u otro, aunque serían necesarios más estudios para confirmar este efecto diferencial.

En relación con la forma de administración, no parece haber relación entre los efectos obtenidos con la formulación *spray* y oral en el caso del THC:CBD. Cabe destacar la ausencia de estudios recientes que analicen el efecto del THC *spray*.

A pesar de que son muchos los ensayos clínicos realizados a lo largo de varias décadas además de los incluidos en el análisis, los estudios que analizan el potencial terapéutico de los cannabinoides son aún poco concluyentes. Esto se debe a las lagunas aún existentes sobre el funcionamiento del SEC y a la dificultad para establecer y desarrollar un adecuado método de administración de los mismos. Otro aspecto destacable es, el marco legal, que dificulta la obtención de licencias para realizar programas de investigación en humanos con cannabinoides (43). Existe actualmente una preocupación respecto al empleo de compuestos cannabinoides como terapia clínica debido al mal uso de los mismos como droga de uso recreativo. Sin embargo, los estudios existentes han encontrado un potencial de abuso muy bajo en los medicamentos cannabinoides comercializados actualmente y la tendencia actual parece ser la de facilitar su uso terapéutico (31).

6. CONCLUSIONES

Tras el análisis de estos 12 ensayos clínicos, se puede concluir que los compuestos cannabinoides podrían ser una opción terapéutica en el tratamiento de la EM en base,

sobre todo, a la mejoría significativa en la calidad de vida y el claro beneficio significativo sobre la espasticidad que aporta en estos pacientes. Si bien no quedan demostrados efectos beneficiosos sobre la progresión de la enfermedad, no sería correcto etiquetar a los compuestos cannabinoides como tratamiento exclusivamente sintomático debido a la escasez de estudios que analizan este parámetro.

Dado el potencial efecto beneficioso de los compuestos cannabinoides en los PcEM y la escasa incidencia de efectos adversos graves, parece necesario realizar más ensayos para clarificar los resultados que a día de hoy no son concluyentes, siendo importante establecer unos criterios de inclusión más exhaustivos en los ensayos clínicos, con PcEM con alta capacidad de mejora y que analicen las diferentes formulaciones junto con los síntomas menos estudiados para poder decidir en un futuro si incluirlos como opción en la práctica clínica habitual.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mestre L, Guaza C. La esclerosis múltiple [Internet]. Madrid: CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2021 [consulta, 13/12/2023]. Disponible en: <https://elibro-net.ehu.idm.oclc.org/es/ereader/eHu/175972?page=2>
- (2) Bernal-Chico A, Tepavcevic V, Manterola A, Utrilla C, Matute C, Mato S. Endocannabinoid signaling in brain diseases: Emerging relevance of glial cells. *Glia*. 2022; 71(1):103-24.
- (3) García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *NRL* [Internet]. 2022 [consulta 1/02/2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.02.006>
- (4) Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF). Atlas de EM. 3ª Edición. 2020.
- (5) Bjernevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022; 375(6578):296-301.

(6) Lanz T V., Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022;603(7900):321–7.

(7) ¿Qué es la escala EDSS o escala expandida del estado de discapacidad? [Internet]. Con la EM. 2018 [consulta, 18/01/2023]. Disponible en: <https://www.conlaem.es/actualidad/escala-edss>

(8) NJ, Holland C. Control de la espasticidad de la esclerosis múltiple. [Internet]. National MS Society. 2020 [consulta, 18/01/2023]. Disponible en: <https://nms2cdn.azureedge.net/cmssite/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/brochure-control-de-la-espasticidad-de-la-esclerosis-multiple.pdf>

(9) Fuertes S. Escalas de medida de la espasticidad. RSI [Internet]. 2023 [consulta, 10/03/2023]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/escalas-de-medida-de-la-espasticidad/>

(10) MS Dolor. [Internet]. Londres: MS international federation; 2021 [consulta, 1/02/2023]. Disponible en: <https://www.msif.org/about-ms/symptoms-of-ms/pain/?lang=es>

(11) Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(11):1125–32.

(12) Visual analogue scale [Internet]. UK: Physiopedia [Consulta, 1/02/2023]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale

(13) Múltiple FE. Alteraciones intestinales y urinarias en la esclerosis múltiple. [Internet]. Barcelona: Fundación Esclerosis Múltiple; 2020 [consulta, 18/01/2023]. Disponible en: <https://www.fem.es/es/alteraciones-urinarias-e-intestinales-en-la-esclerosis-multiple/>

(14) 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*. 2010;16(11):1349–59.

(15) Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD

oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(4):984–97.

(16) Benavides E, Al E, Pelayo C, Lozano P, Navarrete C, Molt F. Trastornos del sueño en pacientes con esclerosis múltiple: fisiopatología y clínica. *Sleep disorders in patients with Multiple Sclerosis: Pathophysiology and clinic*. *Chil Neuro-Psiquiat*. 2020;58(3):259-69.

(17) Krupp LB. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-23.

(18) Carralero García P, Hoyos Miranda FR, Deblas Sandoval Á, López García M. Calidad del sueño según Pittsburg Sleep Quality Index en una muestra de pacientes recibiendo cuidados paliativos. *Med Paliat*. 2013;20(2):44–8.

(19) Escala de impresión clínica global [Internet]. Atspace.cc; 2016 [consulta, 3/02/2023]. Disponible en: <http://psicologiaescienciahn.atspace.cc/wp-content/uploads/2016/03/Escala-de-Impresi%C3%B3n-Clinica-Global.pdf>

(20) Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.

(21) Herdman M, Badia X, Berra S, Badia X. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425-429.

(22) Phillips GA, Wyrwich KW, Guo S, Medori R, Altincatal A, Wagner L, et al. Responder definition of the Multiple Sclerosis Impact Scale physical impact subscale for patients with physical worsening. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1753–60.

(23) Barboza AG, Sinay V, Zanga G, Alonso R, Silva B, Saladino ML, et al. Guía de práctica clínica: tratamiento sintomático de esclerosis múltiple. Grupo de trabajo de enfermedades desmielinizantes. Sociedad neurológica de argentina. *Neurolog Arg*. 2022;14(2):108–22.

- (24) Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2015;41(6):324–8.
- (25) Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev Fac Med*. 2015;63(3):501–10.
- (26) Cristino L, Bisogno T, di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16:9–29.
- (27) De la Caridad Rodríguez-Venegas E, Ernesto Fontaine-Ortiz J, Fajardo M, Habana L, Clínico Quirúrgico H, Manuel Fajardo C. Situación actual de Cannabis sativa, beneficios terapéuticos y reacciones adversas. Current status of Cannabis sativa; therapeutic benefits and adverse reactions. *Rev hab cienc méd*. 2020;19(6): e2992–e2992.
- (28) Ramón CJ, Simón P, Bárbara D, Fernández L, Ii R. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. Brief review on the pharmacology of cannabinoids. *Medisan*. 2017;21(3):334-45.
- (29) 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*. 2018;18(2):8.
- (30) Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico. *Biomedica*. 2022;42(3):450–9.
- (31) Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* [Internet]. 2019 [consulta, 20/12/2022];365(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.11141>
- (32) Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):857–65.
- (33) Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F, et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Medicine*. 2015;16(1):149–159.

- (34) PubMed [Internet]. NIH. [consulta, 10/11/2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- (35) Suárez E. Preguntas PICO: qué son, para qué se usan y cómo aplicarlas [Internet]. Experto Universitario. 2022 [consulta, 30/11/2022]. Disponible en: <https://expertouniversitario.es/blog/preguntas-pico/>
- (36) Collin C, Ehler E, Waberzinek 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(5):451–9.
- (37) 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. *Eur J Neurol.* 2011;18(9):1122–31.
- (38) Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, et al. The cannabinoid use in progressive inflammatory brain disease (CUPID) trial: a randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technol Assess (Rockv).* 2015;19(12):1–187.
- (39) Haupts M, Vila C, Jonas A, Witte K, Álvarez-Ossorio L. Influence of previous failed antispasticity therapy on the efficacy and tolerability of THC:CBD oromucosal spray for multiple sclerosis Spasticity. *Eur Neurol.* 2016;75(5–6):236–43.
- (40) van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, et al. Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2018;40(9):1467–82.
- (41) Markovà J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *International Journal of Neuroscience.* 2019;129(2):119–28.

(42) Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *International Journal of Neuroscience*. 2020;130(12):1199–205.

(43) Notcutt WG. Clinical Use of Cannabinoids for Symptom Control in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):769–77.