

3.3. ESPASTICIDAD

3.3.1 Fisiopatología

La espasticidad se define como una alteración de la función motora en la cual aumenta la resistencia al estiramiento pasivo de los músculos, en proporción a la velocidad de éste último. suele acompañarse de aumento del tono muscular, disminución de los reflejos de estiramiento, debilidad muscular y espasmos musculares dolorosos. También produce limitación de la movilidad y torpeza que dificulta la deambulación, y afecta la capacidad funcional y la autonomía para las actividades de la vida diaria (vestirse, comida, bañarse, etc.) y laboral. Indirectamente puede provocar alteraciones del sueño, úlceras de decúbito y contracturas musculares.^{1,2}

Aunque la fisiopatología de la espasticidad no es conocida bien, se sabe que es producida por la afectación o lesión de la primera motoneurona que produce una interrupción de la vía inhibitoria motora descendente espinal e hiperactividad de la motoneurona alfa.³ Desde el punto de vista neuroquímico, hay una estimulación de las neuronas excitatorias glutaminérgicas y una inhibición de las neuronas inhibitorias ALABA.² También se ha implicado la proyección cerúleo-espinal, la cual modula la actividad de las motoneuronas espinales enérgicas. ⁴ Se desconoce sin embargo el papel exacto de cada uno de estos neuromoduladores en la regulación del movimiento y el tono muscular.

Las enfermedades que pueden manifestarse con espasticidad son patologías que afectan al encéfalo y/o los tractos descendentes medulares: esclerosis múltiple (ME), parálisis cerebral, traumatismo craneoencefálico, enfermedad vascular cerebral y lesión medular (LM) traumática o por otra causa.⁵

La presentación clínica de la espasticidad y su respuesta al tratamiento varían en función del lugar y grado de la lesión (médula, tronco o cerebro). A menudo, sobre todo en pacientes con ME y con LM, puede asociarse a espasmos musculares extensores y flexores, clonus, atàxia, temblor y dolores paroxísticos.²

3.3.2. Tratamientos disponibles

El tratamiento de la espasticidad es sintomático. Su finalidad es reducir el exceso de tono muscular a las extremidades afectadas con el objetivo de incrementar la capacidad funcional del paciente y reducir la incomodidad.³ Se han probado diversos tipos de tratamientos no farmacológicos: rehabilitación, fisioterapia, medidas ortopédicas, técnicas de estimulación eléctrica (estimulación nerviosa transcutánea), y cirugía (rizotomía anterior o posterior, procesos de relajación tendinosa, entre otros). También se usa el bloqueo neuronal, con anestésicos locales o con alcohol. Las complicaciones de las técnicas quirúrgicas pueden ser secundarias a la anestesia, a la atrofia muscular por denervación, o bien en la parálisis del músculo esquelético.⁶

En cuanto al tratamiento farmacológico, se han evaluado y usado diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción, que suelen clasificarse en dos grupos, según sean de acción central o periférica. Los de acción central su baclofeno, tizanidina, benzodiazepinas (principalmente diazepam y clonazepam), gabapentina, clonidina y el cannabis y sus derivados. Los de acción periférica son dantroleno y toxina botulínica A. Únicamente el baclofeno, el diazepam, el dantroleno y la tizanidina están aprobados por las autoridades reguladoras para el tratamiento de la espasticidad.³ El dantroleno fue retirado del mercado español en 1996 por su baja rentabilidad comercial. No obstante, puede obtenerse como medicación extranjera. Así pues, actualmente en España se dispone únicamente de baclofeno, diazepam y tizanidina como medicamentos autorizados para el tratamiento de la espasticidad.

Baclofeno, dantroleno, diazepam y tizanidina han mostrado una eficacia superior a placebo y similar entre ellos en el tratamiento de la espasticidad muscular, con un perfil de efectos indeseados diferente. Reducen moderadamente la hiperesquilaba y los espasmos dolorosos sin embargo no modifican la incapacidad total ni mejoran la calidad de vida de los pacientes con espasticidad.^{3,7}

Cuánto los efectos indeseados, el baclofeno y la tizanidina producen frecuentemente somnolencia y hipotonía o debilidad muscular. Estos efectos pueden interferir o empeorar la autonomía del paciente. La gabapentina ha mostrado un perfil aparentemente más favorable de efectos adversos en el único ensayo clínico publicado con este fármaco en esta indicación.³ Si bien no

hay publicaciones que describan comparaciones directas entre estos fármacos, es difícil determinar cuál de ellos se asocia a un perfil más favorable de efectos adversos.

3.3.3. Mecanismo de acción antiespástico del cannabis y los cannabinoides

El mecanismo de acción antiespástico del cannabis y sus derivados no se conoce con exactitud, pero se sabe que está intercedido en parte por el sistema endocannabinoide.

Estudios en animales

En modelos animales de enfermedades neurológicas autoinmunes como el ME, tanto el THC como algunos cannabinoides sintéticos y los endógenos han mostrado efecto antiespástico y sobre el control del temblor. También hay estudios que sugieren que, además, podrían tener algún efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad.^{8,9,10,11,12}

Un de los modelos experimentales en los cuales se ha estudiado el efecto antiespástico han sido ratones con encefalomiелitis alérgica crónica recurrente experimental (EACRE) inducida con una inyección de homogeneizados de médula espinal de ratón en adyuvante completo de Freud. Este tratamiento causa la desmielinización y la pérdida axonal de las fibras nerviosas y eso se manifiesta en un cuadro que comparte muchas analogías con el ME, como

episodios recurrentes-remitentes, de parálisis temblor y espasticidad de los músculos de las extremidades durante la remisión posterior en la recaída. En un de estos estudios los autores demostraron que la inyección intravenosa de THC y de Win-55,212-2, un potente agonista sintético de los receptores CB1 y CB2, reducía la espasticidad y el temblor de las extremidades de los ratones con EACRE (tanto en la frecuencia como en la amplitud).⁸

Hay dos hipótesis que sugieren que estos efectos están intercedidos por receptores cannabinoides. En primer lugar, el enantiómero del Win-55,212-2, y el cannabidiol, ambos agonistas muy debiluchos de los receptores CB1 y CB2, no reducen la espasticidad en este modelo. En segundo lugar, el SR 141716 A, que es un antagonista selectivo de los receptores CB1, y el SR 145228, que es un antagonista selectivo CB2, impiden que el Win-55,212-2 inhiba el temblor.⁸

Estos hallazgos son importantes porque (1) son los primeros resultados positivos en modelos animales que han utilizado parámetros específicos y muy controlados, y (2) pueden conducir en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el temblor y la espasticidad en el ME, síntomas para los cuales no hay todavía un tratamiento completamente eficaz.

Sin embargo, este estudio también plantea algunas preguntas para las cuales todavía no hay respuestas: (1) no se conoce el papel respectivo de los receptores CB1 y CB2 en la producción de estos efectos beneficiosos ni su relación con la liberación de neurotransmisores, y (2) se desconoce si el mecanismo antiespástico de los cannabinoides está relacionado con el

aumento del tono gabaérgico en la sustancia negra, secundario a la administración de cannabinoides, que ha sido observado en modelos animales de enfermedad de Parkinson.^{13,14,15}

Sistema endocannabinoide y espasticidad

Algunos endocannabinoides como la metanandamida (metabolito estable del anandamida) y la palmitoiletanolamida, también han mostrado efecto antiespástico en el modelo de EACRE.⁸ La metanandamida tiene un potencial de dependencia muy bajo¹⁶ y se ha propuesto como posible tratamiento de la espasticidad en enfermos con EM.¹⁷ La palmitoiletanolamida es un mediador de la inflamación que no se une ni a los receptores cannabinoides CB1 ni a los CB2. Se ha sugerido que su mecanismo antiespástico en el modelo de EACRE podría estar intercedido por uno tercero receptor todavía no identificado (*CB2 like*).¹⁸

Estos datos indican que el sistema endocannabinoide podría estar implicado en el control de la espasticidad y el temblor inducido por EACRE. De hecho, la administración del antagonista CB1 SR141716A produjo un empeoramiento del temblor y la espasticidad de las extremidades y de la cola en ratones con EACRE en remisión, pero no en ratones sanos ni en ratones con EACRE en fase aguda. Eso sugiere que los endocannabinoides como el anandamida o el 2-AR A-G se sintetizan durante el EACRE al lesionarse el tejido y compensan la acción de los antagonistas exógenos, comportándose como agonistas inversos del receptor.⁹

Otros estudios experimentales indican que los cannabinoides podrían tener un efecto beneficioso sobre la progresión de enfermedades neurológicas autoinmunes como el ME. No obstante, eso no se ha confirmado todavía en la práctica clínica.¹⁰

En un modelo experimental de ME progresiva (modelo de Theiler) se ha visto que el administración de cannabinoides promueve la remielinización y reduce la reactividad inflamatoria en la médula espinal.¹¹

En modelos experimentales de enfermedades autoinmunes del cerebro, la médula espinal y el ojo: el encefalomiелitis experimental autoinmune y la uveitis experimental autoinmune (UEU) en ratones transgénicos sin receptores cerebrales CB1 (*knockout*) se han visto que la progresión de estas enfermedades se más rápida en los ratones transgénicos sin receptores CB1 (*knockout*) que en los controles. La administración de THC y Win-55,212-2 produjo una protección significativamente superior de la retina en el modelo experimental de UEU. La administración de dexamabinol (un cannabinoide sintético sin efectos psicoactivos) mostró efectos antiinflamatorios en el modelo de encefalomiелitis experimental autoinmune.¹⁰

3.3.4. cannabis y cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad

Casos y series de pacientes

La falta de un tratamiento eficaz para el ME ha hecho que muchos enfermos con esta enfermedad buscaran alternativas terapéuticas, sobre todo para aliviar síntomas como la espasticidad. Se ha publicado una serie de entrevistas anónimas a un total de 270 pacientes con ME y LM, en la cual la mayoría refieren mejoría de la espasticidad, los espasmos musculares, el temblor, los síntomas urinarios y el dolor.^{18,19,20,21} La Sociedad de Esclerosis Múltiple del Reino Unido estima que como mínimo 1.000 de los 85.000 pacientes con ME de este país usan marihuana para paliar sus síntomas.²² En una encuesta anónima hecha en Australia, se ha encontrado que los factores que más frecuentemente citan los pacientes de ME como beneficiosos su el cannabis, los baños fríos, la meditación y los productos dietéticos.²³

También hay descripciones de numerosos casos anecdóticos de pacientes con ME y LM que han referido mejoría de la espasticidad y de otros síntomas con el uso de cannabis.^{24,25} Algunos han sido publicados en revistas médicas y han sido identificados para ésta a partir de la revisión sistemática sobre la eficacia antiespástica del cannabis y los cannabinoides realizada en este capítulo y se resumen acto seguido.

Otra publicación hace referencia a dos pacientes, uno con ME y lo otro con una mielopatía progresiva. Se les administró THC a dosis de entre 10 y 15 mg cuatro veces al día por vía oral durante cuatro días. Posteriormente, después de un periodo de lavado de 14 días, se les administró hemisuccinato de THC por vía rectal a dosis de 5 a 2,5 mg cuatro veces al día durante 4 días. Ambos presentaron reducción de la espasticidad moderada con la escala de

Ashworth, reducción de la rigidez y mejoría de la movilidad moderada con el test de andar 5 minutos, tanto con el THC como con su hemissucinato.²⁶

En un hombre de 59 años con ME y nistagmo pendular resistente a baclofeno, clonazepam y gabapentina se objetivó supresión del nistagmo treinta minutos después de fumar dos cigarrillos de cannabis. Este efecto se repitió en tres ocasiones. No obstante, no respondió a 6 mg de nabilona ni al extracto oleoso de cannabis que contenía 40 mg de THC.²⁷

Un paciente de 30 años con ME progresiva invalidante con tetraparesia espástica, ataxia de las extremidades, retención urinaria y disfunción sexual, presentó mejoría objetiva de todos estos síntomas, tanto con cannabis fumado como administrado por vía oral en galletas.²⁸

Ensayos clínicos con cannabis y cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para evaluar la eficacia antiespástica del cannabis y los cannabinoides se ha realizado una búsqueda en la base de datos *Pubmed* y en la *Cochrane Library*, utilizando diversas combinaciones de los siguientes términos MeSH y texto libre: *cannabis*, *cannabinoides*, *marihuana smoking*, *nabilone*, *levonantradol*, *hombro spasticity*, *multiple sclerosis*, *spinal cord injuryes* y *clinical trial*, desde el inicio de cada base de datos hasta abril de 2004.

Selección de los estudios

Se seleccionaron los ensayos clínicos en fase III, con asignación aleatoria, comparativos con placebo y/o tratamiento activo, que evaluaran la eficacia antiespástica y/o la seguridad del cannabis y/o sus derivados, en pacientes con cualquier enfermedad que pudiera ocasionar espasticidad. También se incluyeron algunos estudios identificados a partir de la bibliografía de los ensayos clínicos seleccionados.

Extracción de los datos

Una autora (MD) hizo la extracción de los datos a partir de los estudios seleccionados y las revisó una segunda evaluadora (DC). Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Se recogieron variables de calidad de los estudios, características de los pacientes, tratamiento de base, cannabinoides y dosis evaluadas, tratamientos de control, eficacia, toxicidad y duración de cada estudio.

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos incluidos se utilizó la escala de 5 ítems de Jadad.²⁹ Se evaluaron la asignación aleatoria (1 punto), el doble ciego (1 punto), y la información sobre las retiradas (1 punto). Además, si la asignación aleatoria y el doble ciego se habían realizado correctamente, se añadía 1 punto por cada uno de estos factores.

Se identificaron 17 publicaciones sobre el uso del cannabis y sus derivados en el tratamiento de la espasticidad. Se excluyeron tres revisiones,^{30,31,32} un estudio abierto sin grupo de control,²⁶ tres descripciones de casos anecdóticos^{27,28} (una de la cual no evaluaba espasticidad sino dolor)³³ y dos ensayos clínicos, porque no se midió la eficacia antiespástica como variable principal.^{34,35} Por lo tanto, finalmente se seleccionaron 8 ensayos clínicos.

De estos 8 ensayos clínicos incluidos, en 6 se evaluó la eficacia antiespástica de los cannabinoides en un total de 726 pacientes con ME.^{36,37,38,39,40,41} Otro fue un ensayo clínico en un solo paciente (n=1) con espasticidad y dolor porependimoma.⁴² El octavo fue un ensayo en 5 pacientes con lesiones medulares de origen traumático (véase la tabla 7).⁴³

Estos ensayos fueron muy heterogéneos, sobre todo en cuanto al tipo de pacientes incluidos (ME y LM), los preparados cannabinoides y sus dosis, la duración de los tratamientos y las medidas de eficacia. Ello impidió realizar una revisión sistemática cuantitativa de los ensayos clínicos, de manera que se realizó una revisión cualitativa.

Esclerosis múltiple

Los seis ensayos clínicos fueron a doble ciego y con distribución aleatoria. Cuatro fueron cruzados, uno de grupos paralelos y en uno el diseño fue de un solo paciente (n=1). La duración de los estudios fue muy variable entre 3 días a 20 semanas. La variable principal fue de eficacia en cinco estudios y de

toxicidad en uno. La eficacia antiespástica del tratamiento se midió con variables objetivas en cinco estudios y subjetivas en seis. Las variables objetivas de medida de la espasticidad fueron: reflejos tendinosos profundos, resistencia al estiramiento muscular, *digit spam* y la escala de Ashworth. Las variables subjetivas fueron mejoría de la espasticidad en una escala analógica visual, la evaluación clínica por parte del médico y del paciente y frecuencia de espasmos musculares. En cuatro estudios también se evaluaron variables secundarias de discapacidad, calidad de vida, impresión global, síntomas urinarios y/o movilidad.^{39,36,40,41}

La edad de los pacientes fue de 22 a 64 años. El estado de la enfermedad en el momento de la inclusión y el grado de espasticidad basal constaban sólo en cuatro publicaciones (véase tabla7). Sólo una de las publicaciones daba información sobre los tratamientos de base, se trataba de un estudio en el cual todos los pacientes habían presentado intolerancia a los tratamientos disponibles.³⁸ Los antecedentes de uso de cannabinoides constaban en los informes de cuatro estudios. En uno, ninguno de los pacientes había recibido un cannabinoide anteriormente, y en otro 9 de los 13 pacientes incluidos habían usado; en un ensayo n=1 el paciente había usado nabilona anteriormente y en el último, 6 de los 16 pacientes lo habían consumido previamente.^{36,38,39,40}

En cuatro estudios el cannabinoide evaluado fue el THC; en dos un extracto de cannabis, y en uno, nabilona. Todos los tratamientos evaluados se administraron por vía oral. La duración de los tratamientos fue variable, de

entre un día y catorce semanas, según el estudio. En todos los estudios el grupo de control recibió placebo (véase tabla 7).

En dos ensayos con un total de 22 pacientes, el THC por vía oral (dosis única de 5-10 mg en un estudio, y de 7,5-15 mg una o dos veces al día durante 5 días en el otro) produjo una mejora de la espasticidad (evaluada por los pacientes), en comparación de placebo.^{36,38} Sólo el THC (5-10 mg) administrado en dosis única por vía oral dio lugar a una mejoría objetivada también por los investigadores.³⁶ En dos ensayos, el THC a dosis de 5-25 mg al día y un extracto de cannabis con el mismo contenido de THC, ambos administrados por vía oral, no mostraron eficacia antiespástica moderada con la escala de Ashworth, bien que la sensación subjetiva de mejoría de la espasticidad hace ser favorable según los pacientes.^{40,36} No obstante, la variable principal en uno de ellos no fue la eficacia, sino la toxicidad.⁴⁰

La nabilona administrada a dosis de 1 mg cada dos días por vía oral mostró una eficacia antiespástica superior a la de placebo en el ensayo clínico de un solo paciente (n=1) con EM.³⁹

En los estudios en los cuales se midió la calidad de vida, la movilidad, la mejoría del dolor y la mejoría subjetiva de la espasticidad, los resultados fueron favorables a los cannabinoides.^{36,39,40, 41}

Lesionados medulares

En un estudio cruzado, a doble ciego, de 20 días de duración, el THC a dosis alta (35 mg al día por vía oral) mostró efecto antiespástico objetivo en dos de los cinco pacientes parapléjicos lesionados medulares que se incluyeron.⁴³

Tabla 7. Eficacia del cannabis y cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad.

Referencia	Diseño	Características de los pacientes	cannabinoides evaluados*	Tt control	Variables analizadas	Eficacia	Efectos indeseados y retiradas	EJ
Esclerosis múltiple								
Petro y cols. ³⁶	n=9 Cruzado a doble ciego y aleatorizado Duración 3 días	Edad: 21-55a Sexo: 5 H 5 M ME No experiencia previa con MH	THC, 5 mg al día THC, 10mg al día Dosis única	PBO x 1	Objetivos: -Reflejos tendinosos -Resistencia al estiramiento muscular -Reflejos tendinosos profundos. Subjetivos: -Evaluación clínica del médico y del paciente	Escala de espasticidad con la suma de todas las variables THC>PB (p<0,01)	THC 10 mg, euforia en un paciente PB: euforia en un paciente No retirados por ef. indeseados El investigador identificó 7 de los 9 tratados con PBO	3
Ungerleider y cols. ³⁸	n=13 Cruzado a doble ciego y aleatorizado Duración 12 días	Edad: 26-64a Sexo: 5 H 8 M ME con toxicidad por baclofeno, diazepam, dantroleno o tizanidina 9 pacientes experiencia previa con MH	THC, 2,5 a 15 mg una o dos veces al día durante 5 días	PBO x 1	Objetivos: -Escala de espasticidad Subjetivos: -Evaluación clínica de los pacientes	Objetiva: THC=PB Subjetivos: 7,5-20 mg de THC>PBO	7/8 pacientes: Ee leves con 7.5 mg de THC: sequedad de boca, sedación, mareo y alteraciones de la percepción 4 retiradas no relacionadas con el Tt	3
Martyn y cols. ³⁹	n=1 A doble ciego y aleatorizado Duración 16 siete	Edad. 45a Sexo: H ME remitente–recurrente y espasticidad basal grave Experiencia previa con nabilona	nabilona 1mg/48h durante 2 siete	PBO	Subjetivos: -Frecuencia de espasmos musculares dolorosos -Estado general -Nictúria	Todas las variables nabilona>PBO	Sedació leve (beneficiosa para el paciente)	5

Todos los tratamientos fueron por vía oral.

a: años; PBO: placebo; Tt: tratamiento; EJ: puntuación según la escala de Jadad; MH: marihuana; THC: Δ^9 tetrahidrocannabinol; extracto de cannabis con 2,5 mg de THC 1 mg de cannabidiol y menos de un 5% de otros cannabinoides por cápsula; EDSS: *Expanded Disability Status Scale* (escala que mide la discapacidad, incluye medidas de movilidad, capacidad funcional, y estado cognitivo); MFSS: *Multiple Sclerosis specific Fatigue Severity Scale* (mide el cansancio); EAV: escala analógica visual.

Tabla 7 (continuación). Ensayos clínicos con cannabis y cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad.

Killestein y cols. ⁴⁰	n=16 Cruzado a doble ciego y aleatorizado Durada 20 siete	Edad: 46a Sexo: no datos ME progresiva y espasticidad basal (escala de Ashworth ≥ 2) 6 pacientes con experiencia de uso de cannabis	THC 5-10 mg al día Extracto de cannabis 2 siete escalada dosis 2 siete mantenimiento 4 semanas lavado	PBO	Objetiva: - El (variable principal) Escala de Ashworth (tono muscular) -Escala EDSS (discapacidad) Subjetivas: -MFSS -Evaluación clínica del médico -Cuestionarios de calidad de vida -EAV de impresión global (dolor, espasticidad, nictúria, caminar, visión y estado general)	Tono muscular THC y extracto=PBO Movilidad e impresión general visual. THC y extracto<PBO (p=0,01) Calidad de vida THC >PBO (p 0)	Ef indeseados leves y una psicosis aguda grave con el extracto extracto> PBO (P=0,01) THC=PBO extracto > THC La mayoría de pacientes identificaron el Tt activo No retiradas	4
Referencia	Diseño	Características de los pacientes	cannabinoides evaluados	Tt control	Variables analizadas	Eficacia	Efectos indeseados y retiradas	EJ
Zajicek y cols. ³⁶	n=630 Grupos paralelos a doble ciego y aleatorizado Durada 15 siete	Edad: media 50 años Sexo: 413 H 217 D ME secundaria progresiva y remitente recurrente con espasticidad basal (escala de Ashworth ≥ 2 en dos grupos musculares de EEII) 6 pacientes con experiencia de uso de cannabis	THC 5-25 mg al día extracto de cannabis 2 a 10 cápsulas al día	PBO	Objetivas: -Escala de Ashworth (tono muscular) (variable principal) -Escala EDSS (discapacidad) -Test de caminar 10 minutos (movimiento) Subjetivas: -Cuestionarios de calidad de vida -EAV diferencias entre el inicio y el final del tratamiento (dolor, espasticidad, espasmos, alteraciones urinarias, temblor, sueño, depresión, irritabilidad y debilidad)	Tono muscular THC=extret=PBO Movilidad THC PBO y extracto (p=0,015) EAV espasticidad, dolor y sueño THC= extracto >PBO (p=0,03)	extracto=THC=PBO 9 retiradas por ef. indeseados	5

Vaney y cols. ⁴¹	n=57 Cruzado a doble ciego y aleatorizado Durada 1 mes	Edad: Sexo: ME Experiencia de uso de cannabis	Extracto de cannabis v.o (15 mg al día repartido en tres dosis)	PBO	Objetivar: -Escala de Ashworth (variable principal) -digit spam -SF36 -Rivermead index -MSFC Subjetivas: -escala de espasmos diarios -diario de (dolor, espasticidad, espasmos, alteraciones urinarias, temblor, sueño, depresión, irritabilidad y debilidad)	Frecuencia de espasmos extracto > PBO (p=0,05) Asworth Extracto = PBO			
Lesiones medulares									
Maurer y cols. ⁴²	n=1 A doble ciego y aleatorizat Durada 8 meses	H 28 a Lesión medular por ependimoma Dolor neuropático Tratamiento de base: baclofeno, clonazepam y carbamazepina	THC, 5 mg x 18 veces durante 5 meses	PBO Cod 50 mg	Subjetivas: -EAV (dolor, espasticidad, humor, concentración, sueño y nictúria)	Espasticidad THC>PBO y Cod Humor, sueño, concentración y nictúria THC y cod PBO	No se registraron ef. indeseados relacionados con la disminución del nivel de conciencia con THC	3	
Hanigan y cols. ⁴³ (resumen)	n=5 Estudio cruzado a doble ciego Durada 20 días	Edad: no consta Sexo: no consta Paraplegia traumática Espasticidad resistente a múltiples tratamientos	THC, 35 mg al día	PBO	Objetivas: -Reflejos tendinosos profundos -Estiramiento muscular Subjetivas: -EAV de espasticidad por los pacientes y personal de enfermería	En 2/5 pacientes, ↓ variables objetivas con THC En 1/5 pacientes, mejoría de variables subjetivas con THC En 1/5 pacientes THC= todas las variables	Un paciente retirado por ef. Indeseados psiquiátricos 2/5 pacientes identificaron el tratamiento activo	1	

*Todos los tratamientos fueron por vía oral.

Ref: referencia; a: años; PBO: placebo; Tt: tratamiento; EJ: puntuación según la escala de Jadad; THC: Δ^9 tetrahidrocannabinol; extracto de cannabis con 2,5 mg de THC 1 mg de cannabidiol y menos de un 5% de otros cannabinoides por cápsula. Cod: codeína; EAV: escala analógica visual; EDSS: *Expanded Disability Status Scale* (escala que mide la discapacidad, incluye medidas de movilidad, capacidad funcional, y estado cognitivo); EEII: extremidades inferiores.

En un ensayo clínico de un solo paciente participó un hombre de 28 años con un ependimoma en la médula espinal. Después de una fase abierta de investigación de dosis de 3 meses de duración, cuando el paciente refería dolor se aleatorizaba a recibir 50 mg de codeína, 5 mg de THC o placebo por vía oral y dosis única durante 5 meses. El THC (5 mg) mostró una eficacia analgésica similar a la de codeína (50 mg) y superior a la de placebo. El THC mejoró la espasticidad.⁴² Tanto el dolor como la espasticidad fueron evaluados mediante una escala analógica visual y eran variables que formaban parte de un cuestionario, cuya puntuación final era la variable principal.

Efectos indeseados

La toxicidad fue la variable principal de uno de los ensayos clínicos incluidos en la revisión. En este estudio el extracto de cannabis y el THC (5-10 mg una vez al día por vía oral) fueron bien tolerados aunque la incidencia de efectos indeseados fue de casi el doble que con placebo.⁴⁰

Las dosis de cannabinoides evaluadas en los estudios de ME fueron de 2,5 a 15 mg de THC una o dos veces al día y de 1 mg de nabilona cada dos días. En la mayoría de los estudios se realizó una primera fase de escalada de dosis en función de la aparición de toxicidad. En general, el tratamiento fue bien tolerado. Los efectos indeseados más frecuentes fueron sedación y somnolencia. No hubo retiradas por efectos indeseados. En la mayoría de los

estudios el paciente o bien el investigador identificaron los periodos de tratamiento activo.^{36,36,40}

En uno de los estudios en lesionados medulares las dosis de THC utilizadas fueron más altas (35 mg al día). En este estudio un paciente abandonó el tratamiento a causa de un efecto indeseado psiquiátrico no especificado, y dos de los cinco pacientes incluidos identificaron el tratamiento activo.⁴³ En el otro estudio el tratamiento bien fue tolerado y no produjo efectos indeseados relacionados con la disminución del nivel de conciencia.⁴²

Otros estudios

Se han identificado otros ensayos clínicos que fueron excluidos de la revisión porque no evaluaban la espasticidad como variable principal. No obstante, a continuación se los describe con detalle porque han valorado otros síntomas de relevancia clínica en pacientes con ME como son la postura, el temblor y los síntomas urinarios.

En un ensayo clínico en 8 pacientes con EM, en cinco la sensación subjetiva de temblor mejoró con cáñamo fumado y en dos la mejoría fue objetivar por los investigadores.³⁴ En un ensayo clínico cruzado con controlado con placebo, uno extracto de cannabis administrado por vía oral no se mostró eficaz en la mejoría del temblor de 14 pacientes con EM.⁴⁴ En un ensayo clínico en 10 enfermos con EM, la mayoría manifestaron una sensación de mejoría en comparación con placebo, si bien el equilibrio muscular y la postura evaluados

por los investigadores empeoraron.³⁵ En un ensayo clínico piloto en 10 pacientes con ME la administración por vía sublingual de un extracto de cannabis estandarizado mostró una eficacia (medida por cistometría) superior a la de placebo para mejorar la hiperreactividad de la vejiga.⁴⁵

3.3.5. Ensayos clínicos en curso

Los estudios han sido identificados en curso a partir de las base de datos *Pubmed* y la *Cochrane Library*, y de la bibliografía de los ensayos clínicos seleccionados. También se ha solicitado información adicional a los investigadores de estos estudios.

GW Pharmaceuticals es una compañía privada que está desarrollando diferentes extractos de cannabis a partir de variedades específicas de *cannabis sativa* clonadas.⁴⁶ tiene en total cuatro ensayos clínicos en curso en fase III en el cual se evalúa la eficacia antiespástica, entre otros síntomas, de un extracto de cannabis administrado por vía sublingual en pacientes con ME y LM. Los estudios incluyen entre 50 y 160 pacientes cada uno, son con asignación aleatoria, a doble ciego y de grupos paralelos (según fuentes directas de la compañía). Está previsto hacer estudios de extensión de 12 a 24 meses para evaluar la toxicidad a largo plazo del extracto de cannabis. Se esperan resultados a finales de 2004 (información suministrada por el laboratorio).

3.3.6. Lugar en terapéutica

Como con cualquier otro tratamiento sintomático, el tratamiento de la espasticidad tiene que ser individualizado. El baclofeno, la tizanidina, el dantroleno y el diazepam han mostrado una eficacia antiespástica superior a placebo en pacientes con enfermedades neurológicas no progresivas y en enfermos con esclerosis múltiple. No obstante, los ensayos clínicos son escasos, con pocos pacientes, con cortos periodos de seguimiento, sin uniformidad en las variables analizadas y con resultados favorables al fármaco experimental pero poco relevadas desde un punto de vista clínico.^{47,48} Además, la escasez de ensayos clínicos de comparación directa entre estos fármacos dificulta todavía más la selección del tratamiento adecuado para cada paciente. Algunos de los efectos indeseados de estos fármacos, como la somnolencia, la hipotonía y la debilidad muscular, pueden interferir o empeorar la autonomía del paciente. En un único ensayo clínico la gabapentina mostró un perfil favorable de seguridad.³ Por otra parte, los ensayos clínicos en los cuales se ha comparado la eficacia de dos fármacos antiespásticos no han mostrado diferencias de tolerabilidad entre ellos.^{48,49} De todo eso se desprende que las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la espasticidad no son completamente satisfactorias. Hacen falta reensayos clínicos, sobre todo de comparación directa, por establecer el papel de los fármacos antiespásticos en el tratamiento de la espasticidad y por identificar las características clínicas que

puedan predecir la respuesta clínica a los diferentes fármacos actualmente disponibles.

La información disponible actualmente para evaluar la posible eficacia y el lugar en terapéutica del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad se escasa. Hay pocos ensayos clínicos, el número de pacientes incluidos ha sido reducido, y los resultados han sido heterogéneos. Las variables analizadas no han sido uniformes. Se han evaluado cannabinoides diferentes y las y la duración de los tratamientos han sido variables, de manera que se hace difícil sacar conclusiones. No obstante, datos experimentales recientes, datos obtenidos en series de pacientes y los resultados de algunos ensayos clínicos indican que el cannabis y los cannabinoides podrían tener algún efecto beneficioso en el tratamiento de la espasticidad y de otros síntomas que presentan los enfermos con ME y LM, por lo cual no se dispone en la actualidad de una alternativa terapéutica claramente eficaz.^{47,48}

Esclerosis múltiple

EL ME es una enfermedad inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central, caracterizada por una destrucción primaria de la mielina y manifestada por trastornos motores, sensoriales y visuales. Se estima que hay 2,5 millones de afectados en todo el mundo, tiene un riesgo a lo largo de la vida de 1 por 400 y es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en jóvenes.⁵⁰

Los síntomas motores varían considerablemente. Los casos leves pueden manifestarse por debilidad muscular durante el ejercicio. En los casos rápidamente progresivos, una ligera parálisis de extremidades inferiores puede acabar en una paraplejia en cuestión de días. En las formas no remitentes, la paraparesia o hemiparesia pueden progresar lentamente.⁵¹ Aproximadamente un 60% de los enfermos con ME presentan espasticidad. El tratamiento sintomático de la ME va dirigido principalmente a aliviar los síntomas de espasticidad, dolor, fatiga, temblor y disfunción urinaria.⁴⁸

El THC y los extractos de cannabis administrados por vía oral no han mostrado eficacia antiespástica según la escala de Ashworth. No obstante, los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos refirieron mejoría de la espasticidad, el dolor, la calidad del sueño y los espasmos musculares. El efecto beneficioso sobre el temblor, la irritabilidad, la depresión y la astenia no es clara. Los resultados de los ensayos clínicos incluidos en la revisión coinciden con los de otros estudios que sugieren que los extractos de cannabis administrados tanto por vía oral como por vía sublingual tendrían un efecto beneficioso, según los pacientes, en el tratamiento sintomático de los espasmos musculares, el dolor y la mejoría de la calidad del sueño.^{52,53} En base a estos resultados se ha sugerido que el cannabis podría ser una opción terapéutica en el tratamiento de la espasticidad muscular y los espasmos dolorosos de pacientes con ME que no responden a los tratamientos antiespásticos o analgésicos habituales.³⁶ El efecto de los cannabinoides sobre el temblor y los síntomas urinarios no son concluyentes. Habrá que esperar los resultados de los estudios en curso para

establecer el posible lugar en terapéutica del cannabis y sus derivados en el tratamiento de los pacientes con EM.

Lesiones medulares

La espasticidad es un síntoma frecuente de los pacientes que sufren una lesión medular traumática o por otra causa.³ aunque las pruebas clínicas sobre la eficacia del cannabis y los cannabinoides en esta indicación son escasas, los resultados sugieren un posible efecto beneficioso, tanto en el tratamiento de la espasticidad como el del dolor (véase el apartado 3.2).

En pacientes con LM el cannabis y los cannabinoides podrían mejorar el dolor y reducir la espasticidad. No obstante, hay que esperar los resultados de los estudios en curso que lo confirmen.

3.3.7. Conclusiones

En los pacientes con esclerosis múltiple, y en los lesionados medulares por causa traumática o por otras causas, la espasticidad es un síntoma frecuente. La finalidad de su tratamiento es reducir el exceso de tono muscular a las extremidades afectadas con el objetivo de incrementar la capacidad funcional del paciente y reducir la incomodidad.

Actualmente hay pruebas preclínicas suficientes para afirmar que los cannabinoides exógenos y endógenos disminuyen la espasticidad y que estos efectos están intercedidos por los receptores cannabinoides CB1 y CB2.

Aunque hasta ahora no se les había atribuido un papel en el SNC, los receptores CB2 participarían en parte en el control de la espasticidad.

Los resultados preliminares de estudios experimentales en modelos animales de ME sugieren que los cannabinoides endógenos y los sistema endocannabinoide podrían tener un papel en el desarrollo y el tratamiento de la ME. Esta posibilidad abre nuevas alternativas terapéuticas con un mejor perfil de efectos indeseados, como por ejemplo los inhibidores de la degradación de los endocannabinoides o los cannabinoides más selectivos sobre los receptores CB2. No obstante, de momento no hay ensayos clínicos que evalúen la eficacia en el tratamiento de la espasticidad. Las investigaciones actuales tendentes a aclarar el papel del sistema endocannabinoide en el desarrollo y en los síntomas del ME permitirán conocer mejor los mecanismos básicos y desarrollar alternativas farmacológicas con un efecto más específico.

La eficacia del cáñamo en el tratamiento de la espasticidad muscular en pacientes con esclerosis múltiple y en lesionados medulares se basa en los resultados de escasos ensayos clínicos controlados con placebo, así como en numerosas observaciones anecdóticas de mejora subjetiva.

aunque los cannabinoides no han mostrado eficacia antiespástica según variables objetivar si pueden mejorar la sensación de rigidez, el dolor y la calidad del sueño y podrían ser de utilidad en los pacientes que no responden a los tratamientos antiespásticos disponibles que, por otra parte, no han mostrado tampoco una clara eficacia.

Las dosis evaluadas en los ensayos clínicos han sido variables (2,5 a 35 mg al día de THC por vía oral). En casi todos los estudios se ha realizado una fase inicial de escalada de dosis en función de la tolerabilidad. En general los efectos indeseados (sobre todo somnolencia y sedación) han sido frecuentes, pero bien tolerados.

Hacen falta ensayos clínicos metodológicamente correctos y de larga duración con un número suficiente de pacientes, que evalúen la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad. Estos estudios tendrían que incluir variables secundarias para evaluar los síntomas urinarios, el temblor y el dolor, así como variables de calidad de vida y de evaluación de las actividades de la vida diaria.

En la actualidad en el Reino Unido hay en marcha diversos estudios que cumplen estos criterios metodológicos. Habrá que esperar los resultados para definir el posible lugar en terapéutica del cannabis y sus derivados en el tratamiento sintomático, sobre todo de la espasticidad, que presentan los pacientes con ME y LM.

3.3.8. Bibliografía

-
- 1 Pazos A, Pascual J. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos. A: Flórez J. Farmacología humana. 3^a ed Barcelona, Masson; 1997: 513-63.
 - 2 Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. J Neurol 1991;238:131-39.

-
- 3 Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs* 2000; 59: 487-95.
 - 4 Gilman S, Newman SW, eds. *Manter and Gatz's essentials of clinical neuroanatomy and neurophysiology*, 9^a ed. Philadelphia, Davis, 1996.
 - 5 Anónimo. Dantrolene sodium for treatment of spasticity. *Med Lett Drugs Ther* 1974; 16: 61-62.
 - 6 Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. *Neurology* 1976; 26: 441-46.
 - 7 Anónimo. The management of spasticity. *Drug Ther Havor* 2000; 38: 44-46.
 - 8 Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, *et al.* Cannabinoids control spasticity and tremor in multiple sclerosis model. *Nature* 2000; 404: 84-7.
 - 9 Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM y cols. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 2191-20.
 - 10 Achiron A(en), Miron S, Lave V, Margalit R, Biegon, A. dexanabinol (HU-211) effect on experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 102: 26-31.
 - 11 Arevalo-Martin A(en), Vela JM, Batanear-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2003; 23: 2511-6.
 - 12 Ni X, Geller EB, Eppihimer MJ, Eisenstein TK, Adler MW, Tuma RF. WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, attenuates leukocyte/endothelial interactions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Mult Scler* 2004; 10:158-64.

-
- 13 Di Marzo, V. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-28.
 - 14 Consroe P Brain cannabinoid systems as targets for therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 534-51.
 - 15 Brotchie JM. Adjuncts to dopamine replacement: a pragmatic approach to reducing the problem of dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 871-76.
 - 16 Aceto MD. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 598-605.
 - 17 Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. Endocannabinoids and multiple sclerosis: a blessing from the 'inner blises'? *Trends Pharmacol Sci* 2000 ;21: 195-97.
 - 18 Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery, W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997;38: 44-48.
 - 19 Consroe P, Tillery W, Rein J, Musty RE. Reported marijuana effects in patients with spinal cord injury. Program and abstracts of the 8th Annual Symposium on the Cannabinoids 1998. California, Estados Unidos.
 - 20 Dunn M, Davis R. The perceived effects of marijuana in spinal cord injury. *Paraplegia* 1974;12: 175.
 - 21 Malec J, Harvey RF, Cayner JJ. Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 116-18.
 - 22 Anónimo. UK cannabis to be legal for MS?. *Scrip* 1998; 2388: 4.
 - 23 Simmons RD, Ponsonby A EL, van der Mei IA, Sheridan P What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004;10: 202-11.

-
- 24 Institute of Medicine. Marijuana and medicine [en linea.]. 1999 [accedido de octubre de 2002]; 196. URL disponible en <http://bob.nap.edu/books/0309071550/html>
 - 25 Grinspoon L, Bakalar JB. Marijuana: The Forbidden Medicine. New Haven, Yale University Press, 1993.
 - 26 Brenneisen R, Egli A, Elsohly MI, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta-9 tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 446-52.
 - 27 Schon F, Hart P, Hodgson TL, Pambakian ALM, Ruprah M. Suppression of pendular nystagmus by smoking cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 2209-10.
 - 28 Meinck HM, Schonle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1989; 236:120-22.
 - 29 Jadad AR, Moore AR, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan J, McQuay HJ. Assessing the quality of report of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
 - 30 Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9 tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 1997; 126: 791-98.
 - 31 Check WA. Marijuana may lessen spasticity of MS. *JAMA*. 1979; 241: 2476.
 - 32 Ungerleider JT, Andrysiak T. Therapeutic issues of marijuana and THC (tetrahydrocannabinol). *Int J Addict* 1985; 20: 691-99.
 - 33 Hamann W, Di Vadi PP. Analgesic effect on the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. *Lancet* 1999; 353: 560.
 - 34 Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple. *Ann Neurol* 1983;13: 669-71.

-
- 35 Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF. Short term effects of smoking marijuana donde balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 324-28.
- 36 Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A *et al.* Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related ton multiple sclerosis (CAMS study): multicentro randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.
- 37 Petro DJ, Ellenberger Jr C Treatment of human spasticity with delta 9 tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21 (8-9 Suppl): 413S-416S.
- 38 Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta -9- THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987; 7: 39-50.
- 39 Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 345: 579.
- 40 Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58:1404-07.
- 41 Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple sclerosis ECTRIMS* 2003;9:S14.
- 42 Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. delta-9 te trahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in single case doble-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990; 240: 1-4.
- 43 Hanigan WC, Destree R, Truong, XT. The effect of Δ 9-THC on human spasticity. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:198 (resumen).

-
- 44 Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll, C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:1105-09.
 - 45 Brandy CM, DasGupta R, Wieman OJ, Berkley K, Fowler CJ. Acute and chronic effects of cannabis based medicinal extract on refractory lower urinary tract dysfunction in patients with advanced multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002; 72: 139.
 - 46 Anónimo. GW Pharma begins further phase III cannabis trials. *Scrip* 2002; 2739:23.
 - 47 Montané E. Revisión del tratamiento farmacológico de la espasticidad por enfermedad neurológica no progresiva. (Tesina de Doctorado). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, 2002.
 - 48 Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. spasticity agentes for multiple sclerosis. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
 - 49 Taricco M, Adone R, Pagliacci, C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
 - 50 Compston A, Colas A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
 - 51 Rudick RA, Cohen YA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337:1604-11.
 - 52 Rog D, Young CA. Randomized controlled trial of cannabis-based medicinal extracts in the treatment of neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Multiple sclerosisECTRIMS* 2003; 9: S25 (resumen).
 - 53 Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 21-29.