

# USO DE CANNABINOIDES EN ESPASTICIDAD POR ESCLEROSIS MULTIPLE

Q.F. Karla Giovanna Ríos León  
Subdirección de Medicina Complementaria  
Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

## I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune del cerebro y la médula espinal, la infiltración linfocítica focal conduce al daño de la mielina y los axones causando problemas de comunicación entre el cerebro y el resto del cuerpo (1,2).

La incidencia de esta enfermedad está aumentando en todo el mundo, junto con el impacto socioeconómico. En Latinoamérica, la incidencia reportada osciló entre 0,15 y 3 casos por 100 000 años-persona. La prevalencia osciló entre 0,75 y 38,2 casos por 100.000 habitantes en 13 estudios analizados (3)

La causa subyacente que produce esta enfermedad es desconocida; sin embargo, la epidemiología de la esclerosis múltiple indica que es probable que los niveles séricos bajos de vitamina D, el tabaquismo, la obesidad infantil y la infección por el virus de Epstein-Barr desempeñen un papel clave en el desarrollo de la enfermedad(4).

La espasticidad es un síntoma común en la esclerosis múltiple y se caracteriza por rigidez muscular y espasmos, se asocia con un deterioro funcional que puede exacerbar otros síntomas y reducir la calidad de vida. Al respecto, la evidencia apoya el uso de baclofeno, tizanidina y gabapentina como opciones de primera línea. Como segunda línea, podría utilizarse el diazepam o el dantroleno si no se observa una mejoría clínica con los fármacos anteriores. El cannabinoide nabiximols (Sativex®), tiene un efecto positivo cuando es usado como terapia complementaria en pacientes con respuesta negativa y/o tolerancia a los tratamientos orales de primera línea (5,6)

## II. METODOLOGÍA

### 2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane y en Pubmed, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas a encontrarla en el título o resumen. La pregunta PICO Cochrane fue: "En adultos con esclerosis múltiple, ¿cuáles son los efectos del cannabis y los cannabinoides para el tratamiento sintomático?". La población fue definida como las personas adultas con esclerosis múltiple, la intervención: "cannabis y cannabinoides", el comparador es el

placebo, el desenlace “efectos para el tratamiento sintomático”, el diseño fue la revisión sistemática.

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (<https://www.cochranelibrary.com>), y Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google scholar.

## **2.2 Términos de búsqueda**

La búsqueda incluyó términos : “*spasticity*”, “*multiple sclerosis*”, “*effects*”, “*symptomatic treatment*” utilizando operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

## **2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación**

Se incluyeron los estudios en el siguiente orden: revisiones sistemáticas (RS) con y sin metaanálisis (MA), que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés y español. La estrategia de búsqueda arrojó una revisión Cochrane del año 2022, acorde a la respuesta de la pregunta PICO y una revisión sistemática de revisiones en Pubmed, la cual no puede ser evaluada metodológicamente por AMSTAR 2, al tratarse de una revisión de revisiones; sin embargo, se presenta un resumen detallado del análisis de esta revisión.

# **III. RESULTADOS**

## **3.1 Cannabis y cannabinoides para el tratamiento sintomático de las personas con esclerosis múltiple(7)**

Es una revisión Cochrane, realizada el año 2022. Comprende una búsqueda hasta diciembre del 2021, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase, el Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], la Biblioteca Cochrane), CINAHL (EBSCO host), LILACS, la Physiotherapy Evidence Database (PEDro), la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, el registro de ensayos clínicos de los National Institutes of Health de EE.UU, el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y el banco de datos de la International Association for Cannabinoid Medicines. Se incluyeron 25 ensayos aleatorizados (ECA) paralelos o cruzados (cross-over) que evaluaron cannabinoides (incluyendo los cannabinoides de origen vegetal obtenidos de la planta de *Cannabis*, las flores de *Cannabis*, o los cannabinoides sintéticos) independientemente de la dosis, la vía, la frecuencia o la duración del uso en adultos con esclerosis múltiple. De los 3763 participantes, 2290 recibieron cannabinoides. La edad de los participantes estuvo comprendida entre los 18 y los 60

años. Se comparó nabiximols, un aerosol oromucoso con una combinación de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) obtenidos de la planta a partes iguales (1:1) (13 estudios), cannabinoides sintéticos que imitan el THC (7 estudios), un extracto oral de THC de *Cannabis sativa* (2 estudios), la planta de *Cannabis* inhalada (1 estudio) contra placebo. Se comparó dronabinol, el extracto de THC de *Cannabis sativa* y el placebo (1 estudio) y otro estudio comparó la planta *Cannabis* inhalada, el dronabinol y el placebo. Se evaluó el sesgo en los estudios incluidos, mediante la herramienta ROB 2 para los ECA paralelos y los ensayos cruzados. Se utilizó GRADE para calificar la certeza de la evidencia en los siguientes desenlaces: alivio del dolor del 50% o más en la Numeric Rating Scale de intensidad del dolor, impresión global de cambio del paciente (IGCP), reducción del 30% en la Numeric Rating Scale de espasticidad, calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS), retiros debido a eventos adversos (EA) (tolerabilidad), eventos adversos graves (EAG), trastornos del sistema nervioso, trastornos psiquiátricos, dependencia física.

### **3.1.1 Nivel de evidencia para los desenlaces:**

#### **a. Evidencia moderada**

Espasticidad: nabiximols impresionan aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de la gravedad percibida de la espasticidad en comparación con el placebo (OR 2,51; IC del 95%: 1,56 a 4,04; cinco ECA, 1143 participantes;  $I^2 = 67\%$ ; evidencia de certeza moderada).

Impresión Global de cambio del paciente (IGCP): los cannabinoides impresionan aumento en el número de personas que muestran "mucho" o "muchísima" mejoría en el estado de salud en comparación con el placebo (OR 1,80; IC del 95%: 1,37 a 2,36; ocho estudios, 1215 participantes;  $I^2 = 0\%$ ; evidencia de certeza moderada).

#### **b. Evidencia de certeza baja**

Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos: los cannabinoides podrían aumentar ligeramente el número de participantes que interrumpen el tratamiento en comparación con el placebo (OR 2,41; IC del 95%: 1,51 a 3,84; 21 estudios, 3110 participantes;  $I^2 = 17\%$ ).

Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS): los cannabinoides podrían tener un efecto escaso o nulo sobre la CdVRS (DME -0,08; IC del 95%: -0,17 a 0,02; ocho estudios, 1942 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

Eventos adversos graves (EAG): los cannabinoides podrían dar lugar a una diferencia escasa o nula en el número de participantes que presentan EAG en comparación con el placebo (OR 1,38; IC del 95%: 0,96 a 1,99; 20 estudios, 3124 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

Eventos adversos del sistema nervioso: los cannabinoides podrían aumentar los trastornos del sistema nervioso en comparación con el placebo (OR 2,61; IC del 95%: 1,53 a 4,44; siete estudios, 1154 participantes;  $I^2 = 63\%$ ). Entre los principales eventos adversos del sistema nervioso se reportaron: sensación de mareo, visión borrosa, dificultad en el habla, aumento o disminución del apetito, estreñimiento o diarrea.

Trastornos psiquiátricos: cannabinoides podrían aumentar los trastornos psiquiátricos en comparación con el placebo (OR 1,94; IC del 95%: 1,31 a 2,88; seis estudios, 1122 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

#### b. Evidencia de certeza muy baja

Tolerancia al fármaco: la certeza de la evidencia es incierta, respecto al efecto de los cannabinoides sobre este desenlace (OR 3,07; IC del 95%: 0,12 a 75,95; dos estudios, 458 participantes)

Dolor neuropático crónico: un pequeño ensayo midió el número de participantes que informaron un alivio considerable del dolor con un cannabinoide sintético en comparación con el placebo (OR 4,23; IC del 95%: 1,11 a 16,17; un estudio, 48 participantes), la muestra es muy pequeña para determinar la reducción de la intensidad del dolor crónico neuropático.

De acuerdo con el análisis de la evidencia de los desenlaces, determinado por GRADE; tenemos que el nabiximols impresiona mejoría en la reducción de la gravedad de la espasticidad a corto plazo. Por otro lado, los cannabinoides provocarían el aumento de la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos, así también aumentarían los trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos en comparación con el placebo. Respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el dolor neurológico y la tolerancia al fármaco, la evidencia no es clara.

### **3.2 The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews**

Es una revisión sistemática de revisiones, realizada el año 2018. Registrada en PROSPERO, comprende una búsqueda desde 1980 hasta diciembre del 2016, en las siguientes bases de datos: Medline, Medline InProcess & Other Non Indexed Citations/Ovid; Embase/Ovid; PsycINFO/Ovid; EBM Reviews—Cochrane Central

Register of Controlled Trials/Ovid. Se incluyeron 11 revisiones sistemáticas que incluyeron participantes con esclerosis múltiple, estas revisiones comprendieron 32 estudios, que incluyeron 10 ECAs de calidad moderada a alta, se excluyeron informes de estudios únicos, revisiones de los mecanismos de los sistemas de cannabinoides o artículos de comentarios y resúmenes clínicos que no describieran una revisión sistemática. Cabe precisar que cinco revisiones concluyeron que había evidencia suficiente de que los cannabinoides pueden ser efectivos para los síntomas de dolor y/o espasticidad en esclerosis múltiple.

La calidad metodológica fue evaluada mediante AMSTAR 2, los estudios debían cumplir los criterios 3 y 6 de esta herramienta, que hacen referencia a una revisión que cumpla con una búsqueda exhaustiva y una descripción de las características de los estudios incluidos. El revisor evaluó la calidad de las revisiones de texto completo consideradas elegibles por dos revisores y un segundo revisor verificó estas calificaciones de calidad. La evaluación de la evidencia se realizó en base a criterios de GRADE, y se otorgó un grado de evidencia a cada revisión utilizando la Calificación de la Red de Pautas Intercolegiales Escocesas (SIGN). De los 32 informes publicados en las 11 revisiones sistemáticas, 4 mostraron evidencia de muy baja calidad, 17 proporcionaron evidencia de baja calidad, 9 mostraron evidencia de calidad moderada y sólo 2 estudios mostraron evidencia de alta calidad.

Los desenlaces estudiados fueron los siguientes: discapacidad y progresión de la discapacidad, dolor, función de la vejiga, espasticidad, ataxia y temblor, sueño, calidad de vida, eventos adversos.

### **3.2.1 Resultados de los desenlaces**

#### **a. Espasticidad**

Según la tabla resumen de la evidencia a nivel de estudio sobre la seguridad y eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la esclerosis múltiple, se observa que dronabinol impresionan calidad de la evidencia de baja a alta calidad, para 5 ECA, en tanto que nabiximols muestra calidad de evidencia de muy baja a moderada calidad para los 6 ECA estudiados. Un meta análisis de tres estudios encontró que nabilona y nabiximols se asociaron con una mejoría promedio mayor en la espasticidad medida con una escala de calificación numérica (diferencia de medias,  $-0,76$ , [IC 95 %  $-1,38$  a  $-0,014$ ]). A partir de estos resultados, los autores concluyeron que existe una evidencia de calidad moderada en la reducción de la espasticidad en esclerosis múltiple con el uso de cannabinoides.

#### b. Calidad de vida

Cuatro revisiones tuvieron como desenlace el efecto de los cannabinoides en la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. Todas las revisiones presentan estudios con efectos mixtos para los cannabinoides estudiados; no obstante extractos de THC y CBD no presentan estudios

#### c. Dolor

Siete revisiones informaron sobre una variedad de cannabinoides para el tratamiento del dolor en pacientes con esclerosis múltiple. Cuatro estudios de tres revisiones con dronabinol muestran efecto positivo y evidencia mixta ( baja y alta), concluyendo que es inconsistente. Las demás revisiones muestran estudios con algún efecto positivo; sin embargo las revisiones son inconsistentes o con evidencia insuficiente.

#### d. Sueño

Tres revisiones informaron sobre los efectos de los cannabinoides en las medidas del sueño.

Un estudio muestra al Nabiximol (Sativex®) y al extracto de CBD, con efectos positivos para el alivio del dolor; sin embargo, existe evidencia insuficiente o inconsistencia en dichos estudios. Por otro lado, cannabis sativa inhalado y nabilona no presentan al sueño como desenlace.

#### e. Ataxia y temblor

Cuatro revisiones consideraron la evidencia sobre los efectos de los cannabinoides en la ataxia y el temblor con el uso de extractos de dronabinol, nabilona, nabiximol y THC:CBD. Los estudios no presentan ninguna mejoría en los participantes, respecto a este desenlace.

#### f. Función de la vejiga

Cuatro revisiones consideraron la evidencia sobre los efectos de los cannabinoides en la función de la vejiga en la esclerosis múltiple. Extractos de THC y nabilona muestran efectos positivos para este desenlace; sin embargo, el total de estudios incluidos en las revisiones presentan evidencia insuficiente.

#### g. Eventos adversos

Ocho revisiones informaron datos sobre los efectos adversos (AA) de los cannabinoides en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Todos los estudios de las revisiones muestran que los eventos adversos son mayores en el grupo control. Una revisión identificó que

se informaron al menos 10 mg de THC como necesarios para reducir la espasticidad y se observaron efectos adversos con dosis de 15 mg y superiores.

#### h. Discapacidad y progresión de la discapacidad

Seis revisiones informaron datos relacionados con la discapacidad o la progresión de la enfermedad utilizando diferentes escalas y medidas de resultado. Sólo 6 estudios reportan una mejoría en la progresión de la discapacidad por esclerosis múltiple; en general, los resultados muestran resultados mixtos. Los estudios no colocan a este desenlace como primario.

### **IV. ANÁLISIS**

Luego de revisar las dos revisiones sistemáticas, en las cuales se utiliza los cannabinoides para mejorar la espasticidad por esclerosis múltiple, podemos evidenciar que existe una evidencia moderada para el uso de cannabis y cannabinoides en la mejora de la espasticidad.

### **V. CONCLUSIÓN**

No se puede determinar de manera contundente la eficacia de los cannabinoides en la mejora de la espasticidad por esclerosis múltiple. No obstante, al poseer una calidad de evidencia moderada en los estudios (ECA), se puede afirmar que el tratamiento con nabiximols, que actualmente se comercializa con el nombre de Sativex® , produce una mejoría de la espasticidad producida por esclerosis múltiple, que supera a los eventos adversos.

### **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. Ingram G, Pearson OR. Cannabis and multiple sclerosis. *Practical Neurology*. 2019;19(4):310-5.
3. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Multiple Sclerosis Journal. Experimental, Translational and Clinical* 2017;3(2):2055217317715050.
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27-40.
5. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. *Neurodegenerative Disease Management*. 2017;7(6):7-11.

6. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(11):1386-96.
  
7. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Systematic Review* [Internet]. 2022 [citado 8 de abril de 2023];(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013444.pub2/full/es>



## ANEXOS

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda Pubmed

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PUBMED</b>		<b>RESULTADO</b>
Estrategia	#1	(Systematic Review[All Fields] OR MetaAnalysis[All Fields] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[All Fields]) OR Metanalysis[All Fields] OR (MEDLINE[All Fields] AND Cochrane[All Fields]) AND spasticity [title] AND multiple sclerosis[title] AND cannabinoids [Title]	1

### Anexo 2. Estrategia de búsqueda Cochrane Library

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>Cochrane Library</b>		<b>RESULTADO</b>
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [cannabinoids] explode all trees	1
	#2	MeSH descriptor: [spasticity] explode all trees	
	#3	MeSH descriptor: [multiple sclerosis] explode all trees	
	#4	#1 AND#2 AND #3 Limits: Cochrane Review and Cochrane Protocol	