



FACULTAD DE FARMACIA

Grado En Farmacia

Actualización sobre la utilidad terapéutica del Sativex en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

San Joan d'Alacant

Diciembre 2023

Autor: Yasmine Farchidi
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE:

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 la esclerosis múltiple.....	5
1.1.1 Definición y etiología de la esclerosis múltiple.....	5
1.1.2 Epidemiología y prevalencia de la esclerosis múltiple.....	6
1.2. Manifestaciones clínicas y manejo de sintomatología.....	7
1.2.1 Tipos de manifestaciones clínicas de la esclerosis multiple.....	7
1.2.2 Diagnostico de la esclerosis múltiple.....	8
1.2.3 Manejo de la sintomatología.....	9
1.3 Sistema endocannabinoide.....	9
1.3.1 Receptores cannabinoides.....	10
1.3.2 Efecto neuroprotector.....	10
1.3.3 Modulación del sistema endocannabinoide.....	11
1.4 Cannabinoides en esclerosis múltiple : Sativex.....	11
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos generales.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3. MATERIALES Y MÉTODOS	15
3.1 Protocolo de búsqueda.....	15
3.2 Criterios de selección.....	15
3.3 Caja de búsqueda.....	16
4. RESULTADOS	18
4.1 Actualización sobre eficacia y seguridad de Sativex en tratamiento de espasticidad.....	18
4.1.1 Eficacia del Sativex frente a terapia de primera línea.....	18
4.1.2 Sativex para la espasticidad en extremidades superiores.....	22
4.1.3 El dolor crónico neuropático.....	28
4.2 Nuevos usos terapéuticos de Sativex para aliviar sintomatología asociada a la espasticidad.....	31
4.2.1 Trastornos urinarios	31
4.2.2 Síndrome de espasticidad plus.....	33

5. DISCUSIÓN.....	37
6. CONCLUSIONES.....	39
7. BIBLIOGRAFÍA.....	40



RESUMEN:

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria frecuente en jóvenes que afecta el sistema nervioso central y representa la principal causa de discapacidad no relacionada con traumatismo. Esto se debe al síntoma característico de la enfermedad, la espasticidad, que a su vez cursa con otros síntomas y hace que la vida cotidiana de estos pacientes sea cada vez más complicada. Con la evolución de la enfermedad se afecta la realización de tareas diarias sencillas y esto hace que los pacientes sean cada vez menos independientes.

Esta revisión bibliográfica tiene por objetivo actualizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del Sativex, medicamento que se utiliza para aliviar la espasticidad. El Sativex es una mezcla del tetrahidrocannabinol y cannabidiol en proporciones equivalentes, su mecanismo de base en la replicación de los efectos de los endocannabinoides endógenos actuando sobre los receptores cannabinoides CB1 y CB2. También se ha estudiado los diferentes usos del Sativex para aliviar la sintomatología relacionada con la espasticidad como el dolor neuropático, los trastornos urinarios, los deterioros del sueño y la fatiga.

Se ha demostrado en este estudio que el Sativex ha demostrado una eficacia en el alivio de la sintomatología cuando los tratamientos de primera línea no dan resultados significativos clínicamente. El perfil de seguridad del Sativex es bastante bueno ya que en la mayoría de los artículos analizados ha sido bien tolerado por la mayoría de los participantes y ha sido rara la necesidad de retirar el medicamento. También se ha estudiado un dispositivo médico que facilita la administración del Sativex en pacientes con espasticidad en las extremidades superiores, ya que al ser en formato spray debido a que esta es la forma farmacéutica óptima para administrarlo, es muy complicado usarlo por parte de estos pacientes con dificultades de mover los brazos y los dedos.

Palabras claves: Esclerosis múltiple, espasticidad, Sativex, cannabinoides.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1.1 Definición y etiología de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que provoca la desmielinización y la neuro-degeneración en el sistema nervioso central (SNC). Esta enfermedad suele afectar predominantemente a personas con edades comprendidas entre los 20 y 40 años, y representa la principal causa de discapacidad no relacionada con traumatismos en adultos jóvenes en las sociedades occidentales.

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por su complejidad y origen desconocido. Tradicionalmente, se ha considerado como el resultado de la interacción de uno o varios factores ambientales que afectan en las primeras etapas de la vida a personas con predisposición genética. Esto lleva a una activación anormal del sistema inmunológico, que a su vez ataca componentes del sistema nervioso central (SNC), desencadenando inflamación en la mielina y degeneración axonal-neuronal a lo largo del tiempo. Dentro de estos factores ambientales se incluyen la exposición al sol y la consiguiente producción de vitamina D, el hábito tabáquico, la presencia de ciertos virus, el exceso de peso, la ingesta de sal y la composición de la microbiota intestinal. Además, se investiga cómo la dieta podría influir en el inicio y la evolución de la enfermedad a través de su efecto en la microbiota intestinal.

Se ha investigado que la susceptibilidad a la esclerosis múltiple tiene un fundamento genético. Este riesgo varía según la cantidad de genes que comparten los individuos. En la actualidad, comprendemos que la base genética de la esclerosis múltiple es poligénica, lo que significa que involucra múltiples genes. Cada uno de estos genes contribuye con un riesgo distinto, generalmente de grado bajo o moderado, en el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de los genes identificados como vinculados a la enfermedad están relacionados con el sistema inmunológico, mientras que son muy escasos los genes relacionados directamente con el órgano afectado por la enfermedad, el sistema nervioso

central. Este descubrimiento subraya la importancia primordial del sistema inmunológico en el riesgo genético asociado a la esclerosis múltiple.

Han sido muchos los virus que se han investigado en relación con la esclerosis múltiple, entre ellos: el virus de Epstein-Barr, el herpesvirus humano 6 y los retrovirus endógenos humanos. Con respecto al citomegalovirus, se ha generado una gran controversia, dado que existen estudios que lo vinculan tanto con un mayor como con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad.

1.1.2 Epidemiología y prevalencia de la esclerosis múltiple

Investigaciones epidemiológicas indican que el número de individuos diagnosticados con esclerosis múltiple ha experimentado un claro aumento en los últimos siete años. No obstante, las características relacionadas con el sexo y la edad en el momento del diagnóstico se mantienen en línea con lo que se observaba en 2013, ya que las mujeres tienen el doble de posibilidades de desarrollar EM en comparación con los hombres. Al igual que la distribución geográfica en todo el mundo que se quedó igual. En 2020, la prevalencia global de esta enfermedad se sitúa en 35,9 casos por cada 100,000 personas. Por lo tanto, en los últimos años, hemos observado un aumento notable en las tasas de prevalencia de la enfermedad, tanto en naciones desarrolladas como en aquellas en vías de desarrollo. **(Figura 1)**

Esta prevalencia se debe, al menos en parte, a los avances tecnológicos, la actualización de los criterios de diagnóstico y un mejor acceso a la atención médica especializada. Esto ha facilitado un mayor reconocimiento y diagnóstico de los casos de la enfermedad. Además, la disponibilidad de medicamentos que pueden modificar la progresión natural de la esclerosis múltiple ha contribuido al aumento de la esperanza de vida de los pacientes.⁸

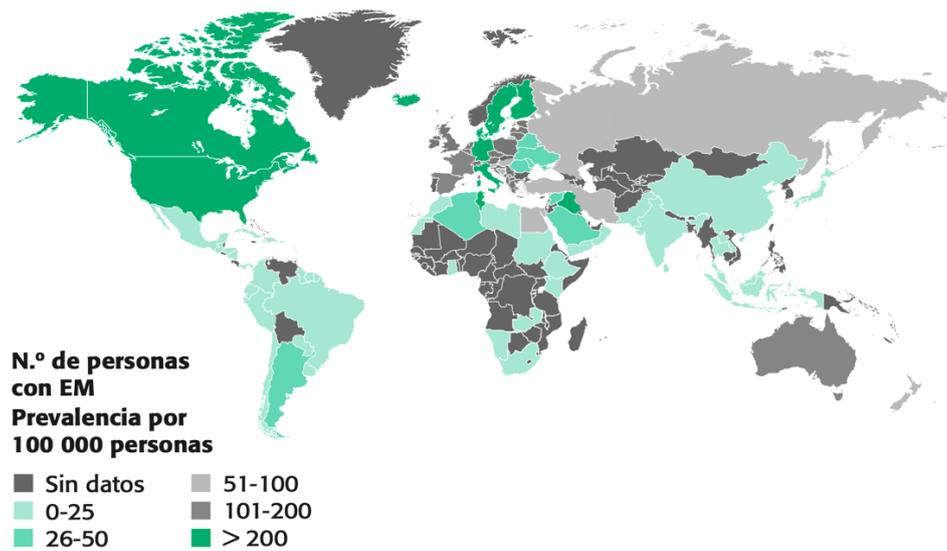


Figura 1: Mapa de la prevalencia de la EM a nivel mundial. Imagen extraída de: Llaneza González y cols.⁸

1.2. MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y MANEJO DE SINTOMATOLOGÍA

1.2.1 Tipos de manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple:

Los síntomas de la esclerosis múltiple (EM) varían en función de la ubicación y gravedad de las lesiones en el sistema nervioso central (SNC). En la forma recurrente de la EM (EMR), los rasgos clínicos pueden aparecer de manera aguda o subaguda, a veces seguidos por una remisión espontánea gradual. En contraste, la esclerosis múltiple progresiva (EMP) se caracteriza por síntomas que evolucionan lentamente desde el principio.

Inicialmente, es más común que la EM se manifieste como una forma recurrente (EMR), y con el tiempo, las recaídas generalmente disminuyen en frecuencia. Sin embargo, a menudo se produce un empeoramiento gradual, dando lugar a una progresión ininterrumpida conocida como esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS). Menos del 10% de los pacientes con EM experimentan progresión desde el inicio, una categoría denominada esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP).⁶

En resumen, se pueden identificar dos formas clínicas fundamentales de esclerosis múltiple:

- Forma remitente o en brotes: Esta forma afecta principalmente a las mujeres en una proporción de 3:1. Los pacientes experimentan episodios de déficit neurológico que duran al menos 24 horas y deben estar separados por un intervalo mínimo de 30 días. Estos episodios pueden manifestarse con un solo síntoma (forma mono-focal) o con una combinación de varios síntomas (forma multifocal), y típicamente se desarrollan en horas o días. Cualquier síntoma derivado de la afectación focal del sistema nervioso central puede estar presente, ya sea de manera aislada o combinada.
- Forma progresiva: Esta forma afecta por igual a ambos sexos y generalmente comienza después de los 40 años. Se caracteriza por un déficit neurológico de evolución lenta durante al menos 1 año. Los síntomas pueden incluir paraparesia espástica progresiva (47%), y en menor medida, un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24%), síntomas sensitivos (15%), o neuropatía óptica (5%)⁸

1.2.2 Diagnóstico:

El diagnóstico de la EM puede ser muy difícil debido a sus características clínicas variables y a la falta de pruebas específicas. Requiere evidencia objetiva de lesión inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) y, a menudo, detalles adicionales de la diseminación del proceso de la enfermedad en el espacio y el tiempo. Las pruebas fundamentales utilizadas para respaldar los diagnósticos son las imágenes por resonancia magnética (RM) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR).⁶ La (RM) es una medida clave en este proceso. Aunque las lesiones de materia blanca en la resonancia magnética cerebral se consideran un sello distintivo de la EM, son un hallazgo radiológico común y su patrón puede superponerse en particular a las enfermedades inflamatorias del SNC.¹⁸

La punción lumbar resulta útil, especialmente en situaciones inciertas y en todos los casos de sospecha de esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP). Las anomalías en el LCR incluyen pleocitosis de células mononucleares y un aumento en los niveles de IgG sintetizada intratecal. Las bandas oligoclonales

reflejan los productos de una respuesta inmune altamente específica generada por las células B activadas en el sistema nervioso central (SNC).⁶

1.2.3 Manejo de la sintomatología:

Los síntomas y signos clínicos de la esclerosis múltiple (EM) son variables y pueden ser el resultado de la afectación de vías sensoriales, motoras, visuales y del tronco encefálico. En su mayoría, los pacientes con EM se presentan inicialmente con episodios remitentes recurrentes de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes. El primer evento clínico en estos pacientes, conocido como síndrome clínicamente aislado (CIS), puede manifestarse como neuritis óptica, mielitis incompleta o síndrome del tronco encefálico.⁴

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por una amplia gama de signos y síntomas, siendo los más comunes la movilidad restringida, la espasticidad, la fatiga, los déficits sensoriales, la parálisis, el dolor, la disfunción de la vejiga, la disfunción cognitiva, la depresión y el deterioro visual.

La espasticidad, uno de los síntomas principales de la EM, puede afectar a más del 80% de los pacientes a lo largo de la enfermedad y, con frecuencia, no se trata adecuadamente. Desde una perspectiva fisiopatológica, la espasticidad se puede definir como un trastorno del control sensoriomotor resultante de una lesión en la neurona motora superior, manifestándose como una activación involuntaria intermitente o sostenida de los músculos.¹⁹

1.3 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide (SEC) se presenta como una red neuromoduladora generalizada que desempeña una función fundamental en la regulación de diversos procesos cognitivos y fisiológicos mediante la modulación de la actividad neuronal. Este sistema muestra una relevancia significativa como objetivo terapéutico, especialmente en trastornos del sistema nervioso central (SNC), como es el caso de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple. En consecuencia, el SEC podría representar un componente crítico en el control de la neuroinflamación y la patogénesis asociada a los

trastornos neurodegenerativos. El SEC está compuesto por receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (receptores CB1 y CB2), endocannabinoides y proteínas involucradas en el transporte, la síntesis y el catabolismo de los endocannabinoides.¹³

1.3.1 Receptores cannabinoides:

Los receptores cannabinoides, CB1 y CB2, se distinguen por su mecanismo de transmisión de señales y su distribución en diversos tejidos. La activación de estos receptores conlleva la inhibición de la adenilatociclasa, inhibiendo la conversión de ATP a AMP cíclico.

La activación de los receptores CB1 induce efectos en el procesamiento de la memoria, el estado de ánimo, el sueño, la regulación motora, el apetito y la percepción del dolor.

En contraste, la activación de los receptores CB2 no conlleva esos efectos.¹⁶ La expresión de CB2 en las células del sistema nervioso central (SNC) ha sido motivo de controversia. Inicialmente, se asociaba exclusivamente a la microglía, pero estudios más recientes han documentado su presencia en neuronas del tronco encefálico y astrocitos, especialmente tras la activación celular causada por un insulto o inflamación.¹

1.3.2 Efecto neuroprotector:

La activación de los receptores CB1 desempeña un papel crucial en la neuroprotección del sistema nervioso contra la sobreactivación o sobreinhibición inducida por neurotransmisores. Estos receptores se localizan en áreas cerebrales responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal). Su presencia en el tronco cerebral es mínima, lo que podría explicar la ausencia de efectos adversos a este nivel.¹⁶

1.3.3 Modulación del sistema endocannabinoide:

Los endocannabinoides, ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, desempeñan el papel de neuromoduladores en el cerebro. La señalización endocannabinoide se distingue por el hecho de que estas moléculas no se sintetizan ni almacenan en las células nerviosas, sino que se generan a partir de sus precursores y se liberan según las necesidades del organismo.¹⁶

La modulación del sistema endocannabinoide, al incrementar el tono de los endocannabinoides, emerge como una estrategia prometedora en el tratamiento de diversas enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Específicamente, la inhibición de enzimas degradantes de endocannabinoides, como la hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH) y la lipasa de monoacilglicerol (MAGL), podría tener efectos terapéuticos sin desencadenar los efectos secundarios adversos asociados con la estimulación directa de los receptores cannabinoides. Obstaculizar la degradación de los endocannabinoides se presenta como una estrategia atractiva para lograr la activación indirecta del receptor cannabinoide.¹³

1.4 CANNABINOIDES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: SATIVEX

La esclerosis múltiple representa la enfermedad desmielinizante inflamatoria más prevalente del sistema nervioso central. A pesar del avance significativo en la comprensión de sus mecanismos neurobiológicos, persiste una necesidad no satisfecha de alternativas terapéuticas innovadoras, especialmente para las formas progresivas de la enfermedad.¹

En los últimos años, se ha llevado a cabo una serie de estudios que exploran la eficacia de los derivados del cannabis. A través de ensayos clínicos, se ha investigado el papel de estos derivados en diversas condiciones, como la espasticidad en la esclerosis múltiple y lesiones medulares, el dolor crónico, especialmente de naturaleza neuropática, así como trastornos del movimiento, entre otros.¹⁶

Diversos cannabinoides exhiben distintas actividades biológicas, sin embargo, el THC y el CBD han sido objeto de estudios particulares debido a su amplio espectro de efectos, incluyendo propiedades analgésicas y antiinflamatorias. El THC ejerce su acción de manera selectiva en el sistema nervioso central al unirse a dos receptores específicos identificados como el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) y el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2). El THC demuestra una alta afinidad tanto por CB1 como por CB2, mientras que el CBD, un componente no psicoactivo, presenta una afinidad limitada por ambos receptores. Tras la activación, ambos receptores inhiben la formación del segundo mensajero cAMP y modulan otras vías de transducción de señales, como las quinasas reguladas extracelulares, la β -arrestina y los canales iónicos.¹

El spray oromucosal de Nabiximols (comercializado como Sativex®, de GW Pharmaceuticals) es una formulación botánica compleja que contiene proporciones equilibradas de Δ -9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol, además de otros componentes cannabinoides y no cannabinoides. El mecanismo de acción de los nabiximols implica la replicación de los efectos de los endocannabinoides endógenos al actuar sobre los receptores cannabinoides CB1 y CB2. En Europa y otras áreas del mundo, los nabiximols están indicados como tratamiento complementario para mejorar los síntomas en pacientes adultos con espasticidad asociada a esclerosis múltiple de moderada a grave, que no han respondido de manera adecuada a los medicamentos orales convencionales para la espasticidad y que han demostrado una mejora clínicamente significativa en los síntomas relacionados con la espasticidad durante un ensayo inicial de terapia.¹⁴

Este desarrollo tuvo lugar en el Reino Unido en respuesta a informes anecdóticos generalizados que sugerían que el cannabis podía ser un medicamento útil para tratar diversos síntomas asociados a la esclerosis múltiple (EM). Se optó por incluir el cannabidiol (CBD) en la formulación para mitigar los posibles efectos secundarios del Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC).

Se administra por vía oro-mucosal en lugar de ser ingerido. Aunque la absorción a través de la mucosa oral es más lenta que la inhalación, esta vía evita los

niveles plasmáticos elevados asociados con el consumo de cannabis con el tabaquismo o vaporizar. Además, la administración por vía oro-mucosal permite una velocidad y consistencia superiores en comparación con la administración oral.

La posología inicial de los nabiximols implica un aumento gradual diario de una dosis de pulverización, comenzando inicialmente por la noche y luego se ajusta para incluir la dosificación por la mañana. Esta posología puede adaptarse para incorporar dosificaciones en otros momentos del día según las necesidades y la gravedad de los síntomas que se están tratando. En términos generales, la dosis diaria total no debe incrementarse en más de una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones diarias, el límite en el cual se alcanza la dosis óptima. Aunque algunos pueden considerar que este enfoque es más lento, se ha establecido como óptimo para lograr beneficios con mínimos efectos secundarios.¹⁰



2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivos generales:

- Actualización de la eficacia y seguridad del Sativex en la esclerosis múltiple según las guías clínicas.
- Nuevos usos del Sativex en la esclerosis múltiple para aliviar sintomatología asociada a la espasticidad.

2.2 Objetivos específicos:

- Evidenciar la eficacia del Sativex cuando fallan los tratamientos de primera línea.
- Describir la eficacia y la seguridad del Sativex en pacientes con espasticidad en las extremidades superiores.
- Revisar la eficacia del Sativex para el dolor neuropático.
- Evaluar el uso del Sativex en pacientes con espasticidad con disfunción del tracto urinario.
- Definir el síndrome de espasticidad *plus* y posibles tratamientos para facilitar la vida cotidiana de pacientes con espasticidad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS:

Para realizar esta revisión sistemática, se aplicó una metodología que involucró una exhaustiva búsqueda bibliográfica, con énfasis en la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda Pubmed. Utilizamos palabras clave específicas, que serán detalladas en esta sección, para refinar la búsqueda y alinearla con los objetivos predefinidos. Además, se consultó la guía de prácticas clínicas sobre esclerosis múltiple de la SEN 2023⁸.

3.1 Protocolo de búsqueda:

Para buscar los artículos en el motor de búsqueda Pubmed, se utilizaron las siguientes palabras clave: 'Esclerosis múltiple', 'Sativex', 'nabiximols', 'tetrahidrocannabinol (THC)' y 'cannabidiol (CBD)'. Además, se han utilizado los siguientes descriptores MeSH correspondientes a los descriptores DeCS:

- Esclerosis múltiple: Multiple Sclerosis
- Tetrahidrocannabinol: Dronabinol
- Cannabidiol: Cannabidiol

Estos descriptores se combinaron utilizando los operadores booleanos AND y OR para mejorar la sensibilidad y especificidad de los artículos obtenidos, junto con las demás palabras clave en términos MeSH o en el Título/Resumen, resultando en la ecuación descrita en la sección 3.3.

3.2 Criterios de selección:

Para la selección de artículos y para refinar la búsqueda, se aplicaron diversos filtros de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Artículos con una antigüedad de hasta 5 años.
- Artículos publicados en inglés, francés o español.
- Artículos que traten sobre ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.
- Ensayos clínicos realizados en seres humanos de cualquier edad y género.

Criterios de exclusión:

- Artículos con una antigüedad superior a 10 años.
- Referencias a las que no se pudo acceder.
- Artículos que no se centren en el alivio de los síntomas de la EM
- Ensayos realizados en animales.

3.3 Caja de búsqueda:

Se ha usado la siguiente ecuación de búsqueda en el buscador Pubmed:

```
((multiple sclerosis[MeSH Terms]) OR (multiple sclerosis[Title/Abstract])) AND  
(((dronabinol[MeSH Terms]) OR (dronabinol[Title/Abstract])) OR  
(THC[Title/Abstract])) OR (((cannabidiol[MeSH Terms]) OR  
(cannabidiol[Title/Abstract])) OR (CBD[Title/Abstract])) OR  
((sativex[Title/Abstract]) OR (nabiximols[Title/Abstract]))
```

Al inicio de nuestra búsqueda en la base de datos MEDLINE, obtuvimos un total de 521 artículos relevantes. Sin embargo, al aplicar nuestros criterios de inclusión y exclusión, logramos acotar significativamente la búsqueda. Primero, al utilizar el filtro de '5 años', reducimos la cantidad de artículos a 178. Luego, al aplicar el filtro de 'Artículo gratuito', el número se redujo aún más a 100. Posteriormente, al filtrar los resultados para incluir solo estudios en humanos, quedaron 46 artículos.

Finalmente, tras revisar los resúmenes, se excluyeron 37 artículos debido a que se enfocaban en otros aspectos relacionados con la enfermedad o el tratamiento que no encajan con los objetivos de esta revisión bibliográfica, y se procedió a analizar y revisar un total de 9 artículos. También se han podido rescatar 2 artículos sobre ensayos clínicos que formaban parte de una revisión sistemática.

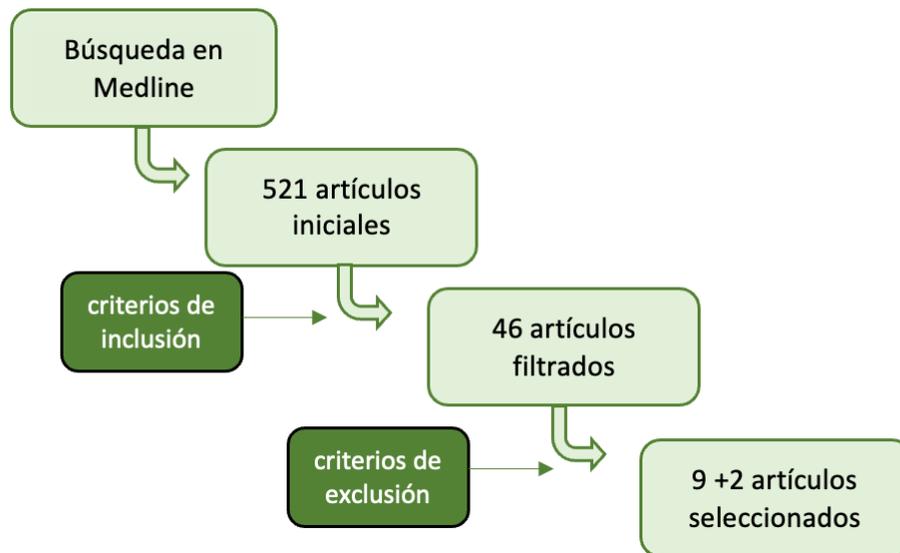


Figura 2: Algoritmo explicativo de las etapas seguidas a la hora de seleccionar los artículos con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Elaboración propia.



4. RESULTADOS:

Los resultados de la búsqueda se dividirán en dos secciones principales para abordar los dos objetivos de esta revisión. La primera sección proporcionará una actualización sobre la eficacia y seguridad de Sativex para el alivio de la espasticidad, mientras que la segunda sección ofrecerá información sobre los usos de Sativex para abordar síntomas distintos a la espasticidad en la esclerosis múltiple.

4.1 Actualización sobre eficacia y seguridad de Sativex en tratamiento de espasticidad:

La eficacia terapéutica de Sativex ha sido evaluada en varios ensayos clínicos como tratamiento complementario para la espasticidad moderada a grave en pacientes con esclerosis múltiple (EM). Sativex demostró tener una baja incidencia de reacciones adversas y fue bien tolerado por los pacientes con EM. Además, los pacientes reportaron mejoras en la sensación de dolor y en la calidad de vida.¹²

4.1.1 Eficacia del Sativex frente a terapia de primera línea

La espasticidad, caracterizada por rigidez muscular crónica a menudo agravada por espasmos y calambres, es un síntoma común y frecuentemente angustiante de la esclerosis múltiple (EM). Tanto la frecuencia como la intensidad de la espasticidad en la esclerosis múltiple tienden a aumentar a medida que progresa la enfermedad, a pesar de los tratamientos convencionales.²

El tratamiento recomendado para la espasticidad en la esclerosis múltiple suele ser multimodal, combinando fisioterapia y farmacoterapia. Los tratamientos farmacológicos de primera línea comúnmente utilizados para tratar la espasticidad en la EM incluyen baclofeno, tizanidina y gabapentina. Sin embargo, la capacidad de los pacientes para alcanzar dosis efectivas de estos medicamentos orales de primera línea puede estar limitada por la mala tolerabilidad. Además, se percibe que la evidencia respaldando la eficacia de la mayoría de los agentes antiespasticidad orales es limitada.²

En una revisión realizada por Nicholas y cols.⁹, se examinó la eficacia de los nabiximols en el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple (EM) mediante la evaluación de cuatro ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (GWMS0106, GWCL0403, GWSP0604²³ y SAVANT²²). Esta revisión se enfocó especialmente en los ensayos clínicos GWSP0604²³ y SAVANT²².

Todos los participantes en estos ensayos tenían 18 años o más. GWSP0604²³ y SAVANT²² fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y de grupos paralelos. Ambos emplearon un periodo de tratamiento de 4 semanas con nabiximols (Parte A) para identificar a los respondedores iniciales elegibles para la aleatorización en la Parte B, que era una fase doble ciego controlada por placebo, basada en una mejora $\geq 20\%$ en las puntuaciones de la espasticidad en la Escala Numérica de Calificación (NRS). Únicamente en SAVANT²², un segundo paso incluyó un período de lavado de nabiximol de hasta 4 semanas entre la Parte A (período de prueba) y la Parte B (fase de aleatorización).

Los criterios de selección en ambos estudios fueron similares, especialmente en lo que respecta a la necesidad de tener una puntuación en la Escala Numérica de Calificación (NRS) de espasticidad superior a 4. A diferencia de GWSP0604²³, el estudio SAVANT²² exigía al menos dos fallos en tratamientos antiespasticidad.

De los 572 participantes que ingresaron en la Parte A de GWSP0604²³, 241 se calificaron como respondedores y continuaron en el estudio para ser aleatorizados en la porción doble ciego de la Parte B (nabiximols n=124, placebo n=117). De los 190 participantes que ingresaron en la Parte A de SAVANT²², 134 se calificaron como respondedores después del periodo de tratamiento inicial de 4 semanas. Durante el periodo de lavado de 1 a 4 semanas, 106 participantes informaron de un aumento en la puntuación media diaria de la espasticidad en la NRS de al menos el 80% de la reducción inicial en la puntuación media diaria de NRS durante la Parte A y fueron aleatorizados para la retitulación en la Parte B (nabiximols n=53, placebo n=53).

En GWSP0604²³, la media de las puntuaciones de la espasticidad en la Escala Numérica de Calificación (NRS) de referencia al final del período de ensayo de la Parte A fue de 3,9; esta puntuación no varió entre las cohortes asignadas al azar para recibir placebo o nabiximols. A lo largo del período de tratamiento de 12 semanas, la diferencia en el cambio medio desde la línea de base en las puntuaciones diarias promedio de la espasticidad en la NRS favoreció significativamente a los nabiximols sobre el placebo en cada intervalo semanal, con valores que oscilaron entre -0,36 y -0,89 (Figura 3.A).

En cuanto a las puntuaciones medias de la espasticidad en la NRS en la línea de base de la Parte B de SAVANT²², después del período de lavado, fueron de 6,9 para ambos grupos, ya sea para nabiximols o placebo. Durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, la diferencia en el cambio medio desde la línea de base en el promedio diario de las puntuaciones de espasticidad en la NRS favoreció significativamente a los nabiximols sobre el placebo en cada intervalo semanal (Figura 3.B), con diferencias que variaron en el tiempo entre -0,52 y -1,96.

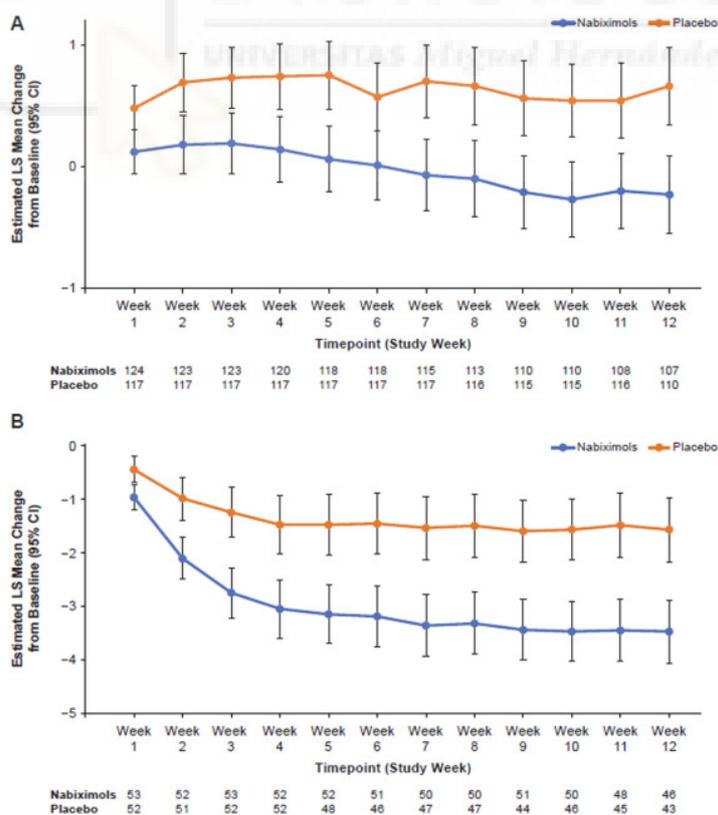


Figura 3: cambios de la puntuación media NRS de espasticidad desde la línea base a lo largo del tiempo de los estudios (A) GWSP0604²³ y (B) SAVANT²²

Este análisis post hoc de los ensayos clínicos GWSP0604²³ y SAVANT²² evaluó la eficacia de los nabiximols en el tratamiento de los síntomas de espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple (EM), utilizando una metodología y puntos finales distintos y los resultados de este análisis complementan los del análisis original de ambos estudios, demostrando que los nabiximols produjeron un efecto terapéutico sostenido durante 12 semanas en las puntuaciones de la espasticidad en la Escala Numérica de Calificación (NRS) y en el promedio diario de recuentos de espasmos musculares.

El estudio de D'hooghe y colaboradores² es una investigación retrospectiva que evalúa los resultados informados por pacientes con espasticidad asociada a esclerosis múltiple (EM) tratados con un aerosol oromucosal cannabinoide (Sativex®, nombre USAN: nabiximols) después de no obtener una respuesta suficiente a los medicamentos antiespasmódicos de primera línea.

Esta recopilación retrospectiva de datos incluyó información de pacientes que comenzaron el tratamiento con el aerosol oromucosal cannabinoide entre el 1 de marzo de 2016 y el 31 de diciembre de 2017 en ocho centros de EM en Bélgica. El inicio del efecto del tratamiento se evaluó mediante el número y la proporción de pacientes que experimentaron una reducción de al menos el 20 % en su puntuación de espasticidad en la escala numérica de calificación (NRS) de 0 a 10 después de 4 semanas de tratamiento con el aerosol oromucosal cannabinoide estudiado.

La dosis media del aerosol oromucosal cannabinoide en el estudio durante las primeras 12 semanas después del inicio del tratamiento fue de aproximadamente 6,0 pulverizaciones por día. La dosis diaria media durante este período de prueba también se mantuvo en 6 pulverizaciones por día. En la cohorte más pequeña de pacientes con tratamiento continuo durante 6 o 12 meses, se mantuvo una dosis media de 6 pulverizaciones por día.

La puntuación media de espasticidad de esclerosis múltiple (EM) reportada por los pacientes en la escala numérica de calificación (NRS) de 0 a 10 mejoró de 8,1 al inicio a 5,2 después de 4 semanas de tratamiento, a 4,6

después de 8 semanas y a 4,1 después de 12 semanas de tratamiento. Esta mejora en la puntuación NRS se mantuvo en pacientes con datos disponibles a los 6 meses y 12 meses, con puntuaciones medias de 4,3 y 4,0 respectivamente.

Los análisis de respuesta indicaron que de los 230 pacientes evaluables, 168 (73 %) experimentaron una mejora del ≥ 20 % en la escala numérica de calificación (NRS) después de 4 semanas de tratamiento. Además, 116 (50,4 %) de los 230 pacientes informaron una mejora del ≥ 30 % en la NRS. Estos resultados son consistentes con los del registro electrónico italiano, donde el 62,5 % de la población de referencia mostró una mejora de ≥ 20 % en la NRS para la semana 4, incluyendo el 25,1 % con una reducción de ≥ 30 % en la NRS.

En las 12 semanas siguientes a la prescripción inicial, 171 (74 %) de los 230 pacientes evaluables en nuestra cohorte experimentaron una mejora del ≥ 30 % en la NRS.

El medicamento estudiado parece ser efectivo y seguro en una proporción significativa de pacientes con espasticidad asociada a esclerosis múltiple (EM) que no responden adecuadamente a otros tratamientos de primera línea.

4.1.2 Sativex para la espasticidad en extremidades superiores:

La espasticidad es un síntoma distintivo de la esclerosis múltiple, con un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes y una restricción notable de su independencia en las actividades cotidianas. Si bien es esencial evaluar la gravedad de los trastornos motores en las extremidades inferiores para determinar el grado de discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple, es importante destacar que un porcentaje considerable de estos pacientes (estimado entre el 50% y el 80%) también experimenta disfunciones en las extremidades superiores. Estas disfunciones son de naturaleza multifactorial e involucran aspectos como debilidad, espasticidad, ataxia, temblor, pérdida sensorial y dolor. Se manifiestan comúnmente como una reducción de la destreza manual, tanto en habilidades gruesas como finas, así como en la lentitud de los movimientos, dismetría y torpeza. Estas disfunciones pueden tener un impacto negativo en una variedad de actividades diarias, incluyendo la manipulación de objetos, la escritura y las habilidades de autocuidado, como

vestirse y arreglarse, entre otras, así como el rendimiento ocupacional o escolar.¹⁵

El estudio de Pau y colaboradores¹⁵ ha destacado la necesidad de abordar la espasticidad en las extremidades superiores. En este estudio piloto, se evaluaron de manera cuantitativa y objetiva los efectos de los nabiximols en el funcionamiento de las extremidades superiores de pacientes con esclerosis múltiple (EM). Este análisis se realizó a través de la evaluación de diversas características cinemáticas de la tarea funcional "de la mano a la boca" (HTM), un movimiento considerado representativo de actividades diarias importantes como comer y beber.

Para llevar a cabo esta evaluación, se sometió a 13 pacientes con esclerosis múltiple, seleccionados según su historial clínico, a una combinación de pruebas clínicas, que incluyeron Box and Block Test (BBT), prueba Nine-Hole Peg (9HPT), y análisis cinemático instrumental del movimiento "de la mano a la boca" (HTM) mediante un sistema óptico de captura de movimiento. Entre los participantes, se incluyeron 9 mujeres y 4 hombres con una edad media de 51 años, todos ellos afectados por una espasticidad moderada a grave. El estudio se llevó a cabo en el Centro Regional de Esclerosis Múltiple de Cagliari, Cerdeña, Italia, y en el Laboratorio de Biomecánica y Ergonomía Industrial de la Universidad de Cagliari.

Los criterios de inclusión comprendieron: diagnóstico de esclerosis múltiple según los criterios de McDonald de 2017, ausencia de recaídas clínicas en los últimos 6 meses, espasticidad moderada a grave (evaluada con escala numérica NRS ≥ 4), falta de respuesta a tratamientos convencionales para la espasticidad, ausencia de enfermedades cardiovasculares graves, ningún historial ni presencia de enfermedades psiquiátricas, no uso actual de cannabis u otras drogas psicoactivas, y capacidad para recibir nabiximols según criterio médico y normativas de la Agencia Italiana de Drogas.

La evaluación basal (T0), llevada a cabo previa a la administración inicial de nabiximols, comprendió una evaluación neurológica y la aplicación de la Escala Ampliada de Estado de Discapacidad (EDSS). La severidad de la espasticidad se evaluó mediante un Sistema de Puntuación Numérica (NRS) en

una escala de 0 a 10, y se llevaron a cabo dos pruebas clínicas frecuentemente utilizadas para evaluar la destreza manual, sobre todo la Prueba de Caja y Bloque (BBT) y la Prueba de Clavija de Nueve Agujeros (9HPT). Adicionalmente, los participantes fueron sometidos a una evaluación cinemática de la función de la extremidad superior durante la realización de la tarea HTM.

El tratamiento se instauró mediante una titulación gradual hasta alcanzar la dosis óptima. Se solicitó a los pacientes que documentaran sus patrones de dosificación en un diario para asegurar un cumplimiento adecuado del tratamiento. Después de un periodo de 4 semanas con un tratamiento estable, se les convocó para una segunda visita (T1) durante la cual se repitieron las pruebas de EDSS, NRS 0-10 y la evaluación de la función de la extremidad superior.

La media (DE) de la espasticidad inicial fue de 6,3 y experimentó una reducción estadísticamente significativa a 4,1 después de 4 semanas de tratamiento con nabiximols. Todos los participantes fueron clasificados como respondedores según los criterios de Novotna et al. ($\geq 20\%$ de reducción en la puntuación de espasticidad en la escala de 0 a 10 NRS). La dosis promedia de Sativex administrada fue de 5,6 pulverizaciones por día. No se observaron abandonos ni necesidades de retirada del tratamiento, y los pacientes no informaron efectos adversos. Los resultados de las pruebas clínicas y los parámetros cinemáticos de la tarea mano a boca (HTM), tanto antes como después del tratamiento, se resumen en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

Variables		T0	T1
Parámetros clínicos	Espasticidad (NRS)	6,3	4,2
	Prueba de caja y bloque (nº bloques)	49,0	52,0
	Prueba de clavija de agujeros (s)	30,4	27,5
Parámetros cinemáticos	Duración total de movimiento (s)	1,83	1,69
Tarea de mano a boca	Fase en marcha (s)	0,76	0,71
	Fase en ajuste (s)	0,27	0,24
	Fase de retorno (s)	0,80	0,75

	Índice de curvatura	1,09	1,09
	Numero de movimientos	6,51	4,16
	Frecuencia de cambio de dirección (Hz)	4,99	4,73

Tabla 1: Tabla que resume los resultados obtenidos antes (T0) y después (T1) del tratamiento. Datos extraídos de: Pau y colaboradores¹⁵

En relación con las pruebas clínicas de destreza manual bruta y fina, el análisis de varianza (ANOVA) reveló una diferencia significativa entre T0 y T1 en el tiempo requerido para realizar la prueba de clavija de nueve agujeros (9HPT), con una reducción aproximada del 10%. En cuanto a la prueba de caja y bloque (BBT), aunque el número de bloques transferidos aumentó en T1 en comparación con T0, no se alcanzó significancia estadística.

Los resultados del análisis cinemático de la tarea de "mano a boca" (HTM) revelan una mejora general en velocidad y suavidad después del tratamiento, con una reducción del tiempo total necesario para completar la tarea, indicando mejoras en su ejecución.

Estos hallazgos cinemáticos sugieren que el tratamiento de 4 semanas ejerció un impacto positivo en la capacidad de los participantes para llevar a cabo la tarea de HTM. Específicamente, el tiempo total para completar la tarea, que inicialmente era de 1,83 segundos, se redujo en aproximadamente un 10% con el tratamiento. Este valor refleja una disminución constante en las tres subfases, siendo estadísticamente significativo para la fase de ida y vuelta. Los cambios en el número de unidades de movimiento y en la frecuencia de cambios de dirección sugieren en conjunto que el movimiento es más fluido, indicando que los participantes se acercan al objetivo con menos correcciones y mayor estabilidad y precisión.

El estudio respalda además la percepción subjetiva de una disminución en la gravedad de los síntomas de espasticidad, acompañada de beneficios en la calidad del sueño y la función de la vejiga. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de considerar estos aspectos como resultados primarios en pacientes con esclerosis múltiple.

El estudio de Creta y cols²¹ presenta una solución para mejorar la administración del tratamiento con Sativex en pacientes que sufren de espasticidad en las extremidades superiores. Estos pacientes experimentan una pérdida de función en brazos y manos debido a la espasticidad, lo que puede dificultar la toma regular de su medicación. Aquellos que utilizan el nabiximols oromucosal pueden enfrentar desafíos relacionados con la fuerza y coordinación necesarias para accionar la boquilla del aerosol en la boca.

Con el objetivo de facilitar la administración del medicamento en estos pacientes, se desarrolló un dispositivo de aplicación específico que reduce la fuerza requerida para la administración del aerosol. El estudio se llevó a cabo entre septiembre y diciembre de 2020 en el Centro de Esclerosis Múltiple del Instituto Neurológico Mediterráneo Neuromed en Pozzilli, Italia. Se reclutaron pacientes italianos con esclerosis múltiple que presentaban espasticidad en las extremidades superiores y alteración en la destreza de los dedos de ambas manos, y que habían estado utilizando nabiximols en aerosol oromucosal durante al menos 2 años.

En el estudio participaron 60 pacientes compuesto por 29 hombres y 31 mujeres, con edades comprendidas entre 36 y 68 años. La duración media de la esclerosis múltiple fue de 22 años, mientras que la espasticidad tenía una duración media de 8 años. Los participantes llevaban, en promedio, 3,3 años utilizando nabiximols en aerosoles oromucosal, con una dosis diaria promedio de 6,3 aerosoles al día, con un rango entre 2 y 5 años para la duración del tratamiento y de 1 a 4 aerosoles por día para la dosis diaria. La mayoría de los pacientes (80%) experimentaron dificultades en el uso diario de nabiximols: el 11% necesitaban la asistencia de un cuidador, y el 8,3% indicaron que se perdieron varias administraciones debido a las dificultades asociadas con el uso del frasco de spray.

La evaluación comprendió entrevistas estructuradas y pruebas específicas para evaluar la capacidad de manejo de los participantes. Durante la prueba, se proporcionaron a los pacientes instrucciones aprobadas para el uso del dispositivo, que incluían imágenes y descripciones escritas de cada fase del procedimiento (**Figura 4**). Adicionalmente, las enfermeras informaron a los

pacientes de manera oral sobre el uso del dispositivo de aplicación. Posteriormente, los pacientes fueron sometidos a una entrevista estructurada en italiano que constaba de 18 preguntas relacionadas con la comprensión de las instrucciones para el uso del dispositivo.

1		<p>Remove the protective cap by gently pulling it upwards</p> <p>The side flaps unlock</p>
2		<p>Remove the locking cap</p> <p>Note for the interviewee: mimic the action without medication</p> <p>Insert the Sativex® bottle into the device, making sure to align the device opening with the dispensing hole of the bottle</p>
3		<p>Bring the device to your mouth and close your fist to press the side flaps</p>
4		<p>The spray dose is delivered</p> <p>After taking the dose, put the protective cap back on</p>

Figura 4: instrucciones proporcionadas a los pacientes que incluye imágenes y sus correspondientes descripciones para el uso correcto del aparato. Imagen extraída de: Creta y cols²¹

En relación con los resultados de la prueba de usabilidad del dispositivo médico, los pacientes calificaron la comprensibilidad de las instrucciones de uso como óptima, con puntuaciones medias ≥ 7 en todos los aspectos evaluados. La usabilidad del dispositivo también fue evaluada como óptima, con puntuaciones medias $\geq 9,5$ en pruebas iniciales basadas solo en las instrucciones y en pruebas repetidas después de una explicación verbal y demostración del entrevistador. Todos los participantes pudieron ensamblar y desmontar el dispositivo de aplicación. Los aspectos ergonómicos, como el manejo, transporte y sujeción del dispositivo, recibieron calificaciones óptimas (puntuaciones medias $\geq 8,9$), al igual que la facilidad de operación y la capacidad general del dispositivo para simplificar la autoadministración de nabiximols (puntuaciones medias $\geq 9,4$).

4.1.3 El dolor crónico neuropático:

El dolor neuropático (NP) se caracteriza como el dolor originado por una lesión o enfermedad en las vías somatosensoriales. Esta forma de dolor crónico con características neuropáticas afecta del 6,9% al 10% de la población mundial general y al menos al 30% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM). A pesar de su alta prevalencia, la carga funcional significativa y su impacto en la calidad de vida de los pacientes, el NP a menudo es incorrectamente diagnosticado o subestimado, incluso por especialistas.¹¹

Muchas de las personas con EM que experimentan espasticidad no solo les causa dolor, sino que también afecta la capacidad para llevar a cabo actividades diarias. Los medicamentos derivados del cannabis, o sus compuestos activos conocidos como cannabinoides, se utilizan como tratamientos médicos para aliviar la espasticidad, el dolor crónico y otros síntomas asociados con la enfermedad.³

En el estudio de Filippini y cols.³, el objetivo es evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los cannabinoides en la reducción de los síntomas en adultos con esclerosis múltiple (EM).

Para lograr esto, se llevaron a cabo búsquedas de estudios que compararan cannabinoides con placebos en adultos diagnosticados con EM, y se resumieron y compararon los resultados obtenidos. La inclusión en el estudio abarcó a adultos, tanto hombres como mujeres (de 18 años en adelante), que cumplieran con los criterios de diagnóstico de EM según las definiciones de Poser o McDonald y sus respectivas revisiones, considerando todos los tipos de EM. Se incorporaron a los participantes sin importar la duración de la enfermedad o el nivel de discapacidad. El estudio incluyó artículos que abordaron intervenciones con cualquier tipo de cannabinoide, ya sea cannabis a base de hierbas (marihuana), flores de cannabis (Bedrocan®...), cannabinoides de origen vegetal (Nabiximols, Cannabidiol) o cannabinoides sintéticos (Dronabinol, Nabilone), sin restricciones en cuanto a la dosis, la vía de administración, la frecuencia o la duración del uso.

El número de participantes que reportaron una reducción de la espasticidad del 30% o más en la Escala de Calificación Numérica de

Espasticidad (NRS) con respecto a la línea de base fue de 216 personas por cada 1000 que experimentaron mejoras cuando fueron tratados con cannabinoides en comparación con aquellos que recibieron placebo durante un período de seguimiento de 2 a 14 semanas. Es probable que los nabiximols hayan resultado en una disminución en la gravedad percibida de la espasticidad en comparación con el placebo. Esta reducción se ha identificado como un cambio clínicamente significativo (CID) con respecto a la línea de base en los participantes con espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple.

En relación con el dolor neuropático, se favoreció a los nabiximols en la reducción del dolor, al extracto de cannabis o al THC sintético en comparación con el placebo en todos los estudios. Se ha observado un alto nivel de heterogeneidad estadística. Los cannabinoides (nabiximols, extracto de cannabis, THC sintético) probablemente resultaron en un aumento en el número de participantes que informaron una mejora durante un seguimiento de 4 a 48 semanas, en comparación con el placebo.

Se llegó a la conclusión de que los nabiximols (Sativex®) probablemente reducen la gravedad de la espasticidad, según la percepción de los pacientes, en un periodo de hasta 14 semanas.

En el artículo de Oliveira y cols.¹¹, se llevó a cabo una revisión sistemática de cuarenta y cuatro estudios centrados en el tratamiento del dolor neuropático. Los medicamentos fueron categorizados en tratamientos de primera, segunda y tercera línea. Dentro de esta clasificación, los cannabinoides fueron considerados como parte de la terapia de tercera línea. El uso de Sativex se fundamentó en tres estudios positivos y dos negativos para el alivio del dolor neuropático, entre ellos, dos estudios destacados. En el primer estudio conducido por Rog et al.²⁴, se observó una reducción del 41,5% en la escala de clasificación numérica del dolor (NRS) y del 32,0% en la escala del dolor neuropático (NPS) en el grupo tratado, en comparación con una reducción del 22,1% en el NRS y del 17,6% en el NPS en el grupo que recibió placebo. En el segundo estudio de Berman et al.²⁰, aunque se obtuvieron resultados significativos, no demostraron relevancia clínica en la disminución de la intensidad del dolor y la mejora del sueño.

Objetivo	Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Referencia
Sativex frente a terapia de primera línea				
Evalúa eficacia de Sativex para la espasticidad.	Revisión bibliográfica	Se analiza los ensayos clínicos GWSP0604 ²³ y SAVANT ²²	Los resultados complementan los 2 ensayos clínicos y confirman la eficacia de Sativex durante 12 semanas.	Nicholas y cols ⁹ 2023
Valora la eficacia de Sativex cuando fallan los tratamientos de primera línea.	Investigación retrospectiva	Administración de 6 pulverizaciones /día por vía oromucosal durante 12 meses a 230 pacientes	Se ha concluido que Sativex es efectivo y seguro en pacientes con EM que no responden a otros fármacos.	D'hooghe y cols ² 2021
Espasticidad en extremidades superior				
Abordar la eficacia de Sativex en pacientes con espasticidad en extremidades superiores.	Ensayo clínico	13 pacientes con dosis de 5,6 pulverizaciones /día durante 4 semanas por vía oromucosal.	El tratamiento ha tenido impacto positivo para hacer las pruebas, también ha disminuido la gravedad de los síntomas asociados.	Pau y cols ¹⁵ 2023
Comprueba que el dispositivo medico mejorar y facilitar la administración de Sativex,	Ensayo clínico	60 pacientes con dosis de 6,3 pulverizaciones /día por vía oromucosal.	Todos los participantes han podido utilizar el dispositivo y han confirmado que facilita la administración del Sativex mejorando así la adherencia.	Creta y cols ²¹ 2022
Dolor crónico neuropático				
Evalúa la eficacia de Sativex para aliviar el dolor resultante de la espasticidad.	Revisión sistemática	Se han incluido estudios que evalúan tratamiento con Cannabinoides en el dolor neuropático	Se ha favorecido el Sativex a otros tratamientos, y se concluye que mejora el dolor según los pacientes	Filippini y cols. ³ 2023
Concluir si recomendar o no el uso de Sativex en dolor neuropático.	Revisión sistemática	Revisión de artículos que tratan sobre el tratamiento de dolor neuropático	Se concluyo que el Sativex en monoterapia no es el más adecuado, y se usa como adicional.	Oliveira y cols. ¹¹ 2020

Tabla 2: Resumen de los artículos revisados, representando los resultados recopilados relacionados con la actualización del uso de Sativex.

4.2 Nuevos usos terapéuticos de Sativex para aliviar sintomatología asociada a la espasticidad.

La espasticidad es una de las complicaciones más comunes de la esclerosis múltiple (EM). Además de las limitaciones en la movilidad, la espasticidad conlleva varios síntomas adicionales como espasmos, dolor, trastornos del sueño y disfunción de la vejiga, que pueden interferir con las actividades diarias de los pacientes y afectar significativamente la autonomía y calidad de vida.

Tradicionalmente, el enfoque para manejar los síntomas relacionados con la EM ha sido “orientado a los órganos”, buscando resolver las complicaciones a nivel local. Sin embargo, dado que un exceso de medicación puede resultar en interacciones y eventos adversos intolerables, el manejo efectivo de los síntomas en la EM sigue siendo una necesidad insatisfecha. La concentración significativa de receptores endocannabinoides en el tronco encefálico, donde se median muchos síntomas de la esclerosis múltiple, destaca el papel importante de los cannabinoides en el manejo integral de estos síntomas.¹⁴

4.2.1 Trastornos urinarios:

La espasticidad y los trastornos urinarios pueden tener un impacto significativo en la vida diaria de las personas con esclerosis múltiple (EM), representando una carga psicosocial considerable. El síndrome de vejiga hiperactiva (OAB), más común debido a la hiperactividad del detrusor, se caracteriza por urgencia de actuación. La disfunción de la vejiga a menudo se diagnostica erróneamente y recibe poca atención en pacientes con EM. Los enfoques habituales de primera línea para tratar la disfunción del tracto urinario inferior en estos pacientes incluyen el manejo conservador (un programa personalizado de rehabilitación de la vejiga), tratamientos farmacológicos (especialmente anticolinérgicos y desmopresina) y autocateterismo intermitente.

El estudio de Torri Clerici y cols.¹⁷ se llevó a cabo para evaluar el efecto del aerosol oromucosal de nabiximols en los trastornos urinarios mediante evaluación clínica y urodinámica. Los criterios de elegibilidad incluyeron edad de

18 a 80 años, diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) según los criterios revisados de McDonald 2010, Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS) $\leq 8,5$, y antecedentes de trastornos urinarios.

Los puntos de tiempo del estudio fueron T0 (antes del inicio de la terapia con nabiximols), T1 (un mes después del inicio del tratamiento) y T6 (seis meses después del inicio del tratamiento). La medida principal del resultado fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas de Próstata (IPSS) desde el inicio hasta 1 mes después del tratamiento y al final del seguimiento (6 meses).

Un total de 31 pacientes con EM elegibles iniciaron el tratamiento con nabiximols entre octubre de 2016 y marzo de 2021.

La puntuación total media del Índice Internacional de Síntomas de la Próstata (IPSS) experimentó una significativa disminución (mejora) de 17,3 en la línea de base a 12,4 en la T1 y 11,2 en la T6. No se observaron diferencias significativas según el sexo, la edad, el tipo de esclerosis múltiple (EM), la duración de la enfermedad o la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS) en la línea de base. La puntuación media de calidad de vida del IPSS también disminuyó significativamente de 3,7 en la línea de base a 2,8 en la T1 y 1,9 en la T6. Además, la puntuación media en la Escala Numérica del Dolor (NRS) de 0 a 10 para la espasticidad disminuyó significativamente desde la línea de base en las mediciones de T1 y T6, se redujo en 2,2 puntos desde la línea de base después de 4 semanas de tratamiento con nabiximols, con un 36 % de los pacientes alcanzando una reducción de ≥ 30 %, y se mantuvo relativamente estable a los seis meses.

El estudio confirmó el buen perfil de seguridad de los nabiximols. Aunque el 22,5 % de los pacientes experimentaron efectos secundarios que requirieron la retirada del tratamiento, no se registraron eventos adversos graves. La dosis media de nabiximols estaba en línea con la recomendada. Sin embargo, el 29 % de los pacientes se beneficiaron incluso a dosis más bajas, lo que confirma la variabilidad de la respuesta a los nabiximols y su indicación incluso a dosis bajas.

4.2.2 Síndrome de espasticidad *plus*:

El síndrome descrito por el artículo de Patti y cols.¹⁴ engloba un conjunto de síntomas relacionados con la espasticidad, como espasmos, dolor, trastornos del sueño y disfunción de la vejiga.

La evidencia de que nabiximols pueden mejorar la ocurrencia simultánea de estos síntomas relacionados con la espasticidad en la esclerosis múltiple no solo respalda el concepto del "síndrome de espasticidad *plus*", sino que también simplifica el enfoque del manejo sintomático de los pacientes con esclerosis múltiple en la práctica diaria, potencialmente reduciendo los riesgos asociados con la polifarmacia.

En este estudio, se analizaron los datos prospectivos reportados en el Registro Electrónico de la AIFA, que incluyó a pacientes adultos italianos con espasticidad de esclerosis múltiple moderada a grave tratados con nabiximols para mejorar los síntomas. Los criterios de exclusión para el tratamiento con nabiximols fueron enfermedades cardiovasculares graves, antecedentes de enfermedades psiquiátricas, uso de cannabis y/u otras drogas psicoactivas, y/o una puntuación NRS de espasticidad de esclerosis múltiple inferior a 4. Los pacientes se inscribieron consecutivamente en el registro al inicio del tratamiento con nabiximol (línea de base) y se les siguió prospectivamente. Los puntos de recopilación de datos fueron en las visitas clínicas programadas: línea de base, 4 semanas, 3, 6, 12 y 18 meses después del inicio del tratamiento.

La dosis media de nabiximols fue de 6,6 pulverizaciones/día en la semana 4 (n = 1060) y disminuyó gradualmente en los sucesivos puntos de tiempo durante el tratamiento continuado. A los 18 meses, la dosis media fue de 5,9 pulverizaciones/día en 313 pacientes con datos de dosis desde la línea de base hasta el mes 18.

La evolución de las puntuaciones medias de espasticidad de esclerosis múltiple (EM) en la escala numérica de 7-10 NRS desde la línea de base hasta los 18 meses se muestra en la figura (**Figura 5**). La puntuación media de referencia de 0-1 en la NRS se redujo en un 24,6 % a las 4 semanas. En las continuaciones de tratamiento, la puntuación media de referencia de 0 a 10 NRS se redujo en un 31,6 % a los 3 meses y en un 33,8 % a los 6 meses, y luego se

mantuvo estable. A los 18 meses, la puntuación media de espasticidad de la EM en la escala NRS de 0-10 fue de 5,1 en el tratamiento continuado.

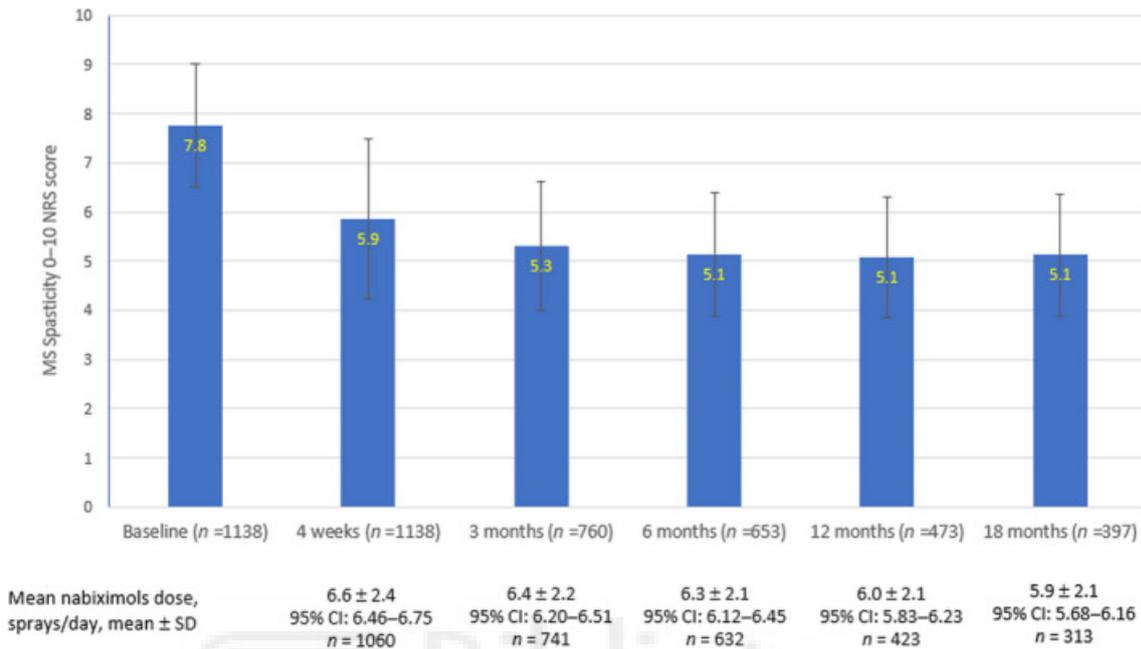


Figura 5: Representa la evolución de la puntuación media de NRS de la espasticidad desde el principio hasta el final del estudio. Incluye también las dosis diarias empleadas a lo largo del tiempo. Imagen extraída de: Patti y cols.¹⁴

El número medio de síntomas asociados a la espasticidad de la esclerosis múltiple (EM) presentes en la línea de base disminuyó en un 33 % en la semana 4 y en un 29 % a los 18 meses en la continuación del tratamiento. El dolor, el síntoma asociado más común al inicio, se asoció con frecuencia con trastornos del sueño y espasmos, lo que respalda el concepto de un síndrome de espasticidad plus. A los 18 meses, las tasas de resolución de los síntomas en los tratamientos con datos de síntomas disponibles fueron ≥50 % para todos los síntomas asociados, incluido el dolor.

En otro estudio destacado, llevado a cabo por Guger y colaboradores⁵, se investigaron los síntomas asociados a la espasticidad en 62 pacientes con esclerosis múltiple (EM) que recibieron tratamiento complementario con nabiximols, administrado en forma de aerosol oromucosal de acuerdo con su aprobación en etiqueta, en centros especializados de EM en Austria. La selección de los pacientes se basó en evaluaciones de rutina y la inclusión en el

estudio se efectuó después de tomar la decisión terapéutica de iniciar el tratamiento con nabiximols.

La información fue recolectada de manera prospectiva a lo largo de un periodo de 3 meses, incluyendo mediciones al inicio del tratamiento, así como a los 1 y 3 meses posteriores al inicio de la administración de nabiximols. En aquellos pacientes que suspendieron el uso de nabiximol antes de la última visita programada, se obtuvieron datos en una visita temprana de interrupción.

A los participantes se le dieron un cuestionario al inicio del estudio y posteriormente a los 1 y 3 meses de tratamiento con nabiximol. Este cuestionario abarcó la evaluación de diversos síntomas asociados a la espasticidad, tales como la intensidad de la espasticidad (evaluada mediante la escala NRS); la localización de los síntomas vinculados a la espasticidad; la frecuencia diaria de estos síntomas; la severidad de los trastornos del sueño (evaluada mediante la escala NRS); la fatiga (evaluada mediante la escala NRS); el dolor (evaluado mediante la escala NRS); la frecuencia de episodios de incontinencia urinaria por semana; el impacto en las actividades diarias debido a la espasticidad; y la identificación de los síntomas más problemáticos. La dosis media de nabiximols fue de $7,3 \pm 3,7$ pulverizaciones/día a 1 mes, y de $7,2 \pm 3,3$ pulverizaciones/día a los 3 meses.

Los resultados relativos a la mejora de los síntomas, según lo informado por los pacientes, están resumidos en la tabla (**Tabla 3**) durante todo el periodo del ensayo.

Síntomas (NRS)	Línea de Base	1 Mes	3 Meses
Espasmos/día	10,7 ± 12,7	9.6 ± 19.0	3.4 ± 2.6
Deterioro del Sueño	3.6 ± 2.7	2.0 ± 2.1	1.9 ± 1.8
Despertares Nocturnos	2,3 ± 1,1	3.3 ± 3.5	2.4 ± 2.0
Fatiga	5.3 ± 2.5	4.5 ± 2.4	3.9 ± 2.3
Dolor	5.2 ± 2.8	4.0 ± 2.6	3.1 ± 2.6
Incontinencia Urinaria	16.6 ± 24.1	8.8 ± 13.9	5.1 ± 4.5

Tabla 3: Tabla que resume los resultados obtenidos de los diferentes síntomas comentados por los pacientes desde la línea de base hasta los 3 meses del ensayo. Datos extraídos de: Guger y colaboradores⁵.

Aunque la presencia de síntomas asociados a la espasticidad no experimentó cambios significativos durante el tratamiento con nabiximols, los pacientes informaron de una reducción percibida en la gravedad de dichos síntomas. La satisfacción de los pacientes con los nabiximols resultó alentadora, especialmente considerando su nivel general de insatisfacción con la farmacoterapia previa para los síntomas asociados a la espasticidad. La satisfacción con el tratamiento constituye un elemento crucial en la adherencia, que a su vez desempeña un papel fundamental en el éxito del tratamiento.

Objetivo	Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Referencia
Trastornos urinarios				
Evalúa la eficacia del Sativex para tratar trastornos urinarios.	Ensayo clínico	31 pacientes se les administra Sativex por vía oromucosal durante 6 meses	Buen perfil de seguridad en general y una reducción del 35% de IPSS lo que representa una mejora clínicamente significativa.	Torri Clerici y cols. ¹⁷ 2023
Síndrome de espasticidad <i>plus</i>				
Comprueba si Sativex mejora los síntomas asociados a la espasticidad de manera simultánea.	Investigación retrospectiva	313 pacientes tratados con Sativex por vía oromucosal con dosis de 5,9 pulverizaciones /día durante 18 meses.	Aumento del 50% la tasa de mejora de síntomas relacionados con la espasticidad.	Patti y cols. ¹⁴ 2022
Investigación de síntomas asociados a espasticidad y su mejora con Sativex.	Ensayo clínico	62 Pacientes con dosis de 7,3 pulverizaciones /día por vía oromucosal durante 3 meses.	Los síntomas no desaparecieron pero se ha reducido la gravedad de estos.	Guger y cols ⁵ 2023

Tabla 4: Resumen de los artículos revisados, representando los resultados recopilados relacionados con los nuevos usos del Sativex para la sintomatología relacionada con la espasticidad.

5. DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos de los diferentes artículos revisados nos proporciona bastante evidencia para confirmar el alivio de espasticidad y bastantes otras sintomatologías relacionadas con ella con el uso de Sativex.

Se ha mostrado que cuando falla el tratamiento de primera línea, debido a que no se ha podido aumentar la dosis por el riesgo de los efectos adversos, se puede recurrir al Sativex para el alivio de estos síntomas.

En el artículo de Nicholas y cols.⁹ se evidenció que los nabiximols mejoran significativamente la espasticidad mediante diversas medidas de resultados, reflejando diversos enfoques para la evaluación de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. El artículo de D'hooghe y cols.² sugiere que parece ser efectivo y seguro en una proporción significativa de pacientes con espasticidad asociada a EM que no responden a otros tratamientos de primera línea. Aunque el período de prueba de 4 semanas inicialmente propuesto es útil para identificar a los no respondedores tempranos pero algunos pacientes pueden necesitar ajustes personalizados y una evaluación de la respuesta clínica temprana.

El estudio de Pau y cols.¹⁵ ha destacado la necesidad de abordar la espasticidad en las extremidades superior ya que suponen una dependencia en la vida cotidiana de los pacientes, la combinación de datos instrumentales objetivos y evaluación clínica señala una mejora apreciable en el funcionamiento de la extremidad superior como resultado de la administración de nabiximols.

El artículo de Creta y cols viene a completar el artículo anterior ya que estudia un aparato para facilitar la administración del Sativex en pacientes con espasticidad en las extremidades superiores, En general, los pacientes expresaron una alta probabilidad de utilizar el dispositivo y de recomendaran su uso a los pacientes que lo requieren. La consistencia y homogeneidad en las respuestas de los pacientes respalda la aprobación de la utilidad del dispositivo. El artículo de Filippini et al.³ ha investigado la eficacia del Sativex para tratar el dolor neuropático y se concluyó que existe evidencia de baja certeza que sugiere

que los nabiximols son posiblemente más efectivos que el placebo en cuanto al cambio medio para aliviar el dolor neuropático crónico en un intervalo de hasta 16 semanas. Mientras que el artículo de Rog et al.²⁴ se opuso al uso de cannabinoides como monoterapia para el tratamiento del dolor neuropático crónico (CNP), indicándose su utilización como medicamento adicional o como alternativa para los opioides en pacientes seleccionados que no responden a otros enfoques terapéuticos.

El estudio de Torri Clerici y cols.¹⁷ ha evidenciado la eficacia de los nabiximols en pacientes con trastornos urinarios mediante una reducción del 35% en la puntuación total del Índice Internacional de Síntomas de la Próstata (IPSS) desde el valor basal hasta el final del ensayo, lo que constituye una mejora clínicamente significativa. La calidad de vida, específicamente en relación con los síntomas urinarios, también mejoró significativamente durante el tratamiento con nabiximols.

El artículo de Patti y cols.¹⁴ ha identificado el síndrome de espasticidad *plus* y los resultados en general son: un gran número de pacientes mostró que los nabiximols mejoran la espasticidad de la EM, a menudo junto con la mejora de los síntomas asociados a la espasticidad, lo que respalda la noción de un síndrome. El análisis indicó que los respondedores de nabiximols pueden lograr una mejora relevante y duradera en la espasticidad de la EM, así como la resolución o mejora de muchos síntomas asociados a la espasticidad de la EM a dosis estables de alrededor de 6 pulverizaciones/día. El artículo de Guger y colaboradores⁵ también estudio los síntomas asociados a la espasticidad, y se ha visto que la mejora significativa en la gravedad de los síntomas fue evidente ya en el primer mes de tratamiento, y se observó una mejora continuada a lo largo de los tres meses de seguimiento en la continuación del tratamiento.

6. CONCLUSIONES:

- El Sativex ha dado resultados positivos a la hora de tratar pacientes con espasticidad cuando los tratamientos de primera línea han fallado y no se pudo aumentar las dosis debido al alto riesgo de las reacciones adversas. El Sativex entonces será la mejor opción en este caso ya que ha demostrado buen perfil de seguridad y el balance entre beneficio y reacciones adversas esta equilibrado.
- Se ha demostrado que el Sativex juega un rol importante en la mejora de la vida cotidiana de los pacientes con espasticidad en las extremidades superiores sino que también se ha buscado manera de facilitar la administración del spray. Esto es un avance importante y coherente en este caso ya que siempre se busca la solución medicamentosa y se infravaloran las medidas y utilidades que facilitan y aumentan la adherencia, lo que garantiza resultados óptimos.
- El dolor neuropático es un síntoma limitante, y aunque el Sativex ha sido preferido dentro de todos los tratamientos para aliviarlo, los resultados han sido mínimos en cuanto a la mejora de este síntoma en monoterapia. Por tanto, se recomienda usarlo como tratamiento adicional o sustitutivo.
- El sativex ha demostrado un buen perfil de seguridad y una mejora significativa en el índice de síntomas de próstata, lo que ha mejorado la vida cotidiana de los pacientes en cuanto a la incontinencia urinaria.
- El síndrome de espasticidad plus engloba el conjunto de los síntomas que surgen debido a la espasticidad, lo que dificulta aún más la vida cotidiana y disminuye la independencia de los pacientes. El Sativex no solo ha demostrado una mejora en cuanto a la espasticidad sino también aumenta la tasa de mejora de los demás síntomas, aunque no llega a aliviar en totalidad estos.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Chiurchiù V, Van Der Stelt M, Centonze D, Maccarrone M. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress in Neurobiology*. enero de 2018;160:82-100.
2. D'hooghe M, Willekens B, Delvaux V, D'haeseleer M, Guillaume D, Laureys G, et al. Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. *BMC Neurol*. diciembre de 2021;21(1):227.
3. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *CDSR* [Internet]. 5 de mayo de 2022 [citado 14 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013444.pub2>
4. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. septiembre de 2015;5(9):e00362.
5. Guger M, Hatschenberger R, Leutmezer F. Non-interventional, prospective, observational study on spasticity-associated symptom control with nabiximols as add-on therapy in patients with multiple sclerosis spasticity in Austria. *Brain and Behavior*. abril de 2023;13(4):e2947.
6. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*. diciembre de 2020;133(12):1380-1390.e2.
7. Lassmann H. The contribution of neuropathology to multiple sclerosis research. *Euro J of Neurology*. septiembre de 2022;29(9):2869-77.
8. Llanea González MÁ, Meca Lallana JE, González Platas M, Oreja-Guevara C. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. *Sociedad Española de Neurología*. 15 de febrero de 2023;252.
9. Nicholas J, Lublin F, Klineova S, Berwaerts J, Chinnapongse R, Checketts D, et al. Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: Treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. julio de 2023;75:104745.
10. Notcutt WG. Clinical Use of Cannabinoids for Symptom Control in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. octubre de 2015;12(4):769-77.
11. Oliveira RAAD, Baptista AF, Sá KN, Barbosa LM, Nascimento OJMD, Listik C, et al. Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuro-Psiquiatr*. noviembre de 2020;78(11):741-52.

12. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *IJMS*. 19 de marzo de 2022;23(6):3344.
13. Papa A, Pasquini S, Contri C, Gemma S, Campiani G, Butini S, et al. Polypharmacological Approaches for CNS Diseases: Focus on Endocannabinoid Degradation Inhibition. *Cells*. 29 de enero de 2022;11(3):471.
14. Patti F, Chisari CG, Fernández Ó, Sarroca J, Ferrer-Picón E, Hernández Vicente F, et al. A real-world evidence study of nabiximols in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: Analysis in relation to the newly described 'spasticity-plus syndrome'. *Euro J of Neurology*. septiembre de 2022;29(9):2744-53.
15. Pau M, Porta M, Spinicci G, Frau J, Lorefice L, Coghe G, et al. Change in upper limb function in people with multiple sclerosis treated with nabiximols: a quantitative kinematic pilot study. *Neurol Sci*. febrero de 2023;44(2):685-91.
16. Plancarte-Sánchez R, Mansilla A, De Los Reyes-Pacheco VA, Meneses-González F. Therapeutic applications based on cannabinoids action. *GMM*. 28 de marzo de 2019;155(3):1731.
17. Torri Clerici V, Brambilla L, Politi PL, Viggiani F, Mercurio S, Tonietti S, et al. Nabiximols oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related bladder dysfunction: A prospective study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. junio de 2023;74:104711.
18. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. enero de 2020;37:101452.
19. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. enero de 2016;9(1):9-30.
20. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. diciembre de 2004;112(3):299-306.
21. Creta A, Gilio L, Centonze D, Fantozzi R. Usability of an application device for nabiximols oromucosal spray in patients with upper limb impaired multiple sclerosis. *Neurodegenerative Disease Management*. agosto de 2022;12(4):195-201.
22. 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*. 1 de febrero de 2019;129(2):119-28.
23. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex[®]), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis: Sativex for refractory spasticity in MS. *European Journal of Neurology*. septiembre de 2011;18(9):1122-31.
24. Rog D, Nurmikko T, Young C. Oromucosal Δ^9 -tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: An uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clinical Therapeutics*. septiembre de 2007;29(9):2068-79.

