



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Uso terapéutico de los cannabinoides en la enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2021

**Autor: Sergio Iván Pérez Pardo**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: José Antonio Picó Monllor

## Índice

### Resumen

<b>1. Introducción</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. Historia</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. Composición química</b> .....	<b>7</b>
<b>1.3. Mecanismo de acción de los cannabinoides en el organismo</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4. Receptores cannabinoides</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5. Efecto farmacológico de los cannabinoides</b> .....	<b>14</b>
<b>1.6. Enfermedad lateral amiotrófica</b> .....	<b>16</b>
<b>2. Objetivo</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Material y métodos</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1. Diseño</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2. Fuente de obtención de los datos</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3. Tratamiento de la información</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Resultados</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1 Calambres</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Espasticidad</b> .....	<b>25</b>
<b>4.3 Dolor</b> .....	<b>26</b>
<b>5. Discusión</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1 Calambres</b> .....	<b>29</b>
<b>5.2 Espasticidad</b> .....	<b>30</b>
<b>5.3 Dolor</b> .....	<b>31</b>
<b>5.4 Limitaciones</b> .....	<b>32</b>
<b>6. Conclusión</b> .....	<b>32</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>33</b>

## Resumen

**Objetivo:** Revisar la literatura científica relacionada con el potencial terapéutico de los cannabinoides en la sintomatología de la enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica y valorar su uso como una alternativa a los tratamientos actuales.

**Método:** Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los textos recuperados mediante revisión sistemática publicados hasta septiembre de 2020. Los datos obtenidos fueron recopilados mediante consulta directa, vía internet de las bases de datos de MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library, EMBASE y SCOPUS. Se utilizó el filtro de humano para restringir la búsqueda.

**Resultados:** De las 93 referencias recuperadas, se seleccionaron 5 que cumplían con los criterios para su posterior revisión y análisis. Se evaluó la calidad de los artículos mediante la tabla CONSORT dando unos valores entre 21 y 5,5 puntos teniendo en cuenta que algunos puntos no se han aplicado, dado que, no todos son ensayos clínicos.

**Conclusiones:** El tratamiento de THC y CBD presenta una reducción de la espasticidad y podría presentar un papel analgésico en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Su combinación en el fármaco Sativex® ha demostrado ser útil en la patología.

**Palabras clave:** Cannabinoides, esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

## **Abstract**

**Objective:** To review the scientific literature related to the therapeutic potential of cannabinoids in the symptomatology of amyotrophic lateral sclerosis disease and assess its use as an alternative to current treatments.

**Method:** Descriptive cross-sectional study and critical analysis of the texts recovered by systematic review published up to September 2020. The data obtained was collected through direct consultation, via the Internet, of the MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, EMBASE and SCOPUS databases. The human filter was used to narrow the search.

**Results:** Of the 93 references retrieved, 5 were selected that met the criteria for further review and analysis. The quality of the articles was evaluated using the CONSORT table, giving values between 21 and 5,5 points, taking into account that some points have not been applied, since not all are clinical trials.

**Conclusion:** THC and CBD treatment has a reduction in spasticity and could play an analgesic role in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Its combination in the drug Sativex® has proven useful in this pathology.

**Keywords:** Cannabinoids, therapeutic use, amyotrophic lateral sclerosis.

# 1. Introducción

## 1.1. Historia

La medicina basada en el cannabis (*Cannabis Sativa L.*) se ha utilizado durante miles de años en Asia y fueron muy populares durante cien años en la medicina occidental, tras su introducción a mediados del siglo XIX. La medicina ayurvédica (hindú) y la tradicional china lo utilizaban con fines analgésicos y anestésicos.<sup>1</sup> La planta, también ha sido relacionada con la economía, habiendo proporcionado fibra, semilla comestible y resina como medicamento. Se extendió rápidamente hacia el oeste, los Asirios procedentes de una antigua región de Mesopotamia lo utilizaban como incienso y los Escitas la arrojaban sobre piedras candentes con el fin de embriagarse con los vapores desprendidos. La introducción de *Cannabis Sativa L* en Europa del siglo XIX se debe en gran parte a los médicos británicos de las Indias y a la expedición de Napoleón Bonaparte a Egipto.<sup>(1)</sup>

## La planta

*Cannabis Sativa L* (Figura 1) es una planta originaria de Mongolia y la zona sur de Siberia que florece finalizando el verano. Es una hierba anual, con tallo erecto, estriado longitudinalmente que puede alcanzar hasta 3 metros de altitud. La morfología de sus hojas es de margen serrado con 5-7 folíolos lanceolados. Sus hojas se encuentran alternadas. Es una planta dioica, con flores poco llamativas. Las masculinas se encuentran en panículas laxas y las femeninas en glomérulos compactos en la axila de las brácteas superiores, además contienen abundantes pelos secretores de resina conocida como hachís. Sus semillas son una gran fuente de ácidos grasos y fibra.<sup>(2)</sup>



Figura 1: Diferente partes del *Cannabis Sativa L*, semillas, pie masculino y femenino.

Aunque en la antigüedad se creía que el cannabis y el cáñamo no pertenecían a la misma especie debido a su composición y sus diferencias morfológicas como tallo más largo hasta de 5 metros en el cáñamo, así como menos ramificaciones y poca floración ambas pertenecen a la misma especie pero se las considera diferentes variedades, una variedad indica y la otra variedad sativa (Figura 2).



Figura 2: *Cannabis sativa* L. var *sativa* y *Cannabis sativa* L. var *indica*

Según Schultes et al. (1974)<sup>(3)</sup> el cannabis se divide en tres especies *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*.<sup>3</sup> Del mismo modo Hillig K. (2005)<sup>(4)</sup> propuso, basándose en la variación de alozimas, variantes de enzimas que han surgido a través del proceso de mutación del ADN, que el género consta de tres especies (*C. sativa*, *C. indica*, y *C. ruderalis*)<sup>(4)</sup>. Sin embargo, esto sigue siendo tema de controversia y discusión porque aun no se ha llegado a un consenso definitivo en cuanto a la clasificación, ya que, otros investigadores no están de acuerdo con respecto al *C. ruderalis* y proponen que es un híbrido en lugar de una especie propia. También Valivov N, et al. (1929)<sup>(5)</sup> propusieron una variedad morfológica y químicamente diferente como la *C. afghanica*.<sup>(5)</sup> Actualmente, esta variedad está en revisión por la <http://www.theplantlist.org/>. En todas las clasificaciones el *C. sativa* representa el mayor y más variado patrón taxonómico.

Las diferencias entre las tres especies son que, el *C. sativa* documentada en 1753 por Linneo tiene un alto contenido en tetrahidrocannabinol (THC). El *C. indica* documentada en 1783 por Lamarck contiene un equilibrio de concentración entre el THC y el cannabidiol (CBD), y el *C. ruderalis* documentada en 1924 por Janischevisky contiene una baja concentración en THC y alta en CBD.

El *C. sativa* se usa sobretodo en trastornos de ánimo. El *C. indica* tiene efectos sedantes y ha sido usada en trastornos del sueño, dolores, espasmos musculares, etc. El *C. ruderalis* está siendo estudiado para conseguir los efectos beneficiosos de las otras dos variedades, pero sin sus efectos adversos que en su mayoría se deben al THC.<sup>(6)</sup> La gran variedad de rasgos químicos, fisiológicos y morfológicos que se dan en el Cannabis supone un gran atractivo para los cultivadores. (Figura 3)

Cabe mencionar el término de Marihuana como comúnmente se denomina a la planta o a la sustancia psicoactiva que procede de ella. Su etimología no se conoce con certeza.



Figura 3: Morfología de la hoja de las tres especies de *Cannabis Sativa L.*

La planta posee unas estructuras llamadas tricomas o pelos que son filamentos microscópicos responsable de producir la resina que se encuentra repleta de cannabinoides y terpenos y que le da las propiedades psicoactivas a la planta. A mayor tamaño del tricoma secretor mayor síntesis de compuestos psicoactivos.<sup>(7)</sup> (Figura 4)



Figura 4: Glándulas secretoras con forma de filamentos conocidas como tricomas.

## 1.2. Composición química

Los cannabinoides son metabolitos secundarios activos que se encuentran presentes mayoritariamente en las especies del género *Cannabis*. Estos se forman mediante la unión de un terpeno a un grupo fenol. La mayoría de estas moléculas están formadas por 21 átomos de carbono, aunque no todas cumplen esta regla. Son ampliamente utilizados por su actividad terapéutica. (Figura 5)

El primer fitocannabinoide aislado, aunque por error, fue el cannabiol (CBN) en 1899<sup>(8)</sup>, ya que el CBN no se produce en la planta por procesos enzimáticos sino que tiene lugar al degradarse el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), por lo que el equipo de investigación seguramente estuviese trabajando con muestras envejecidas en las que el THC se hubiese degradado. Por otra parte, el cannabidiol (CBD) fue extraído por primera vez en 1940 por Roger Adams pero no fue descrito correctamente. No fue aislado y descrito hasta el 1963 por Raphael Mechoulam, quien más tarde en el 1964 consiguió aislar el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) compuesto responsable de la actividad psicoactiva

del cannabis.<sup>(9)</sup> En 1966 se descubrió el tercero más abundante, el cannabicromeno (CBC)<sup>(10)</sup>. Los antes mencionados son los fitocannabinoides más ampliamente estudiados, aunque el número de moléculas supera las 100. Todos ellos derivan del compuesto cannabigerol (CBG), ya que, es el primero en formarse en la planta y se diferencian principalmente en la forma en que se cicla las moléculas.

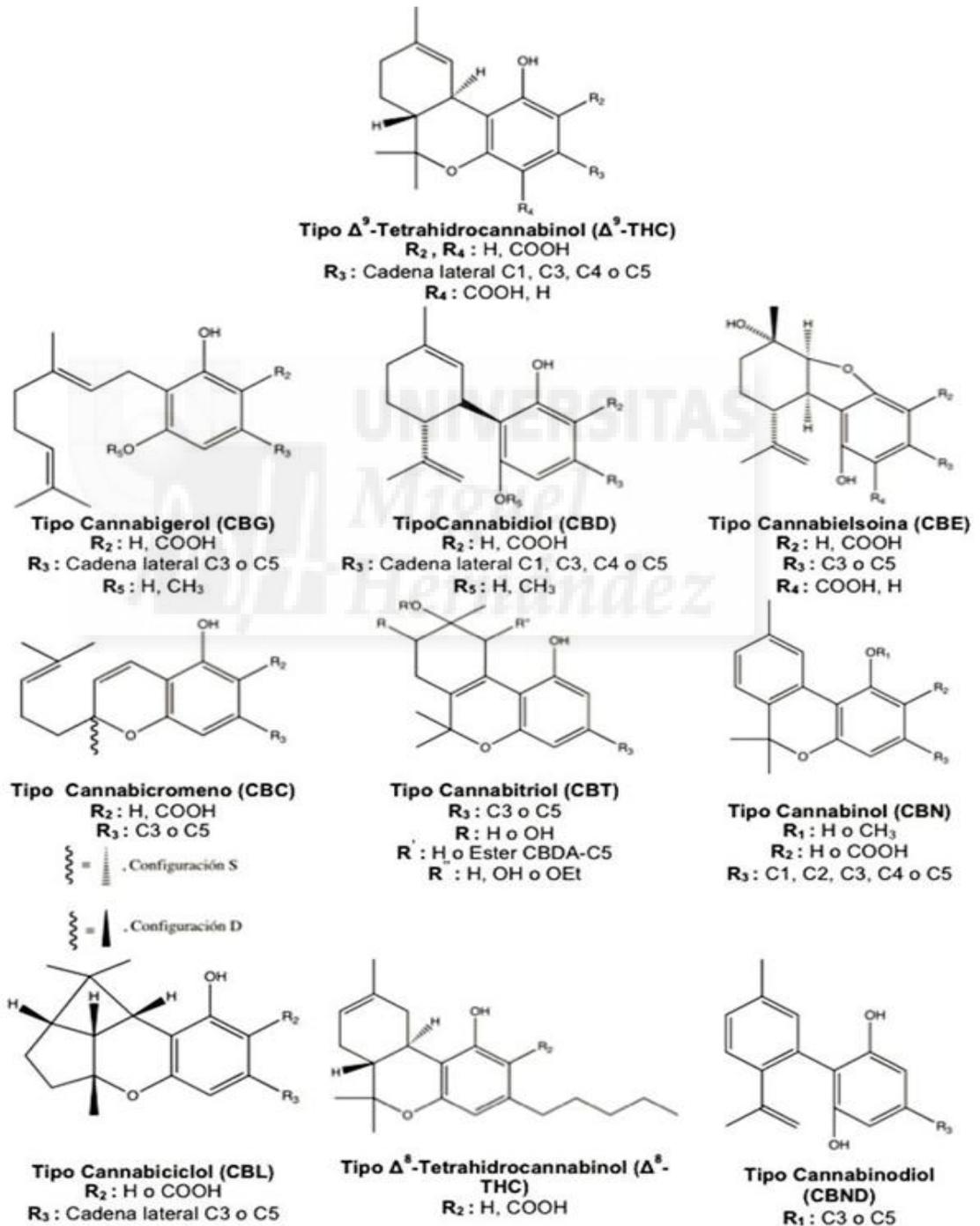


Figura 5: Cannabinoides más representativos y su estructura.

Otros tipos de compuestos que aparecen en el género cannabis, son los terpenos, alrededor de 120 terpenos que son los metabolitos responsables de darle el aroma y sabor. Al igual que los cannabinoides son terpenofenoles y se sintetizan en el mismo lugar, en los tricomas de las hojas y flores obteniéndose la resina. Estos compuestos se pueden conseguir mediante la extracción por destilación de arrastre de vapor, obteniendo el aceite esencial.<sup>(11)</sup> (Figura 6)

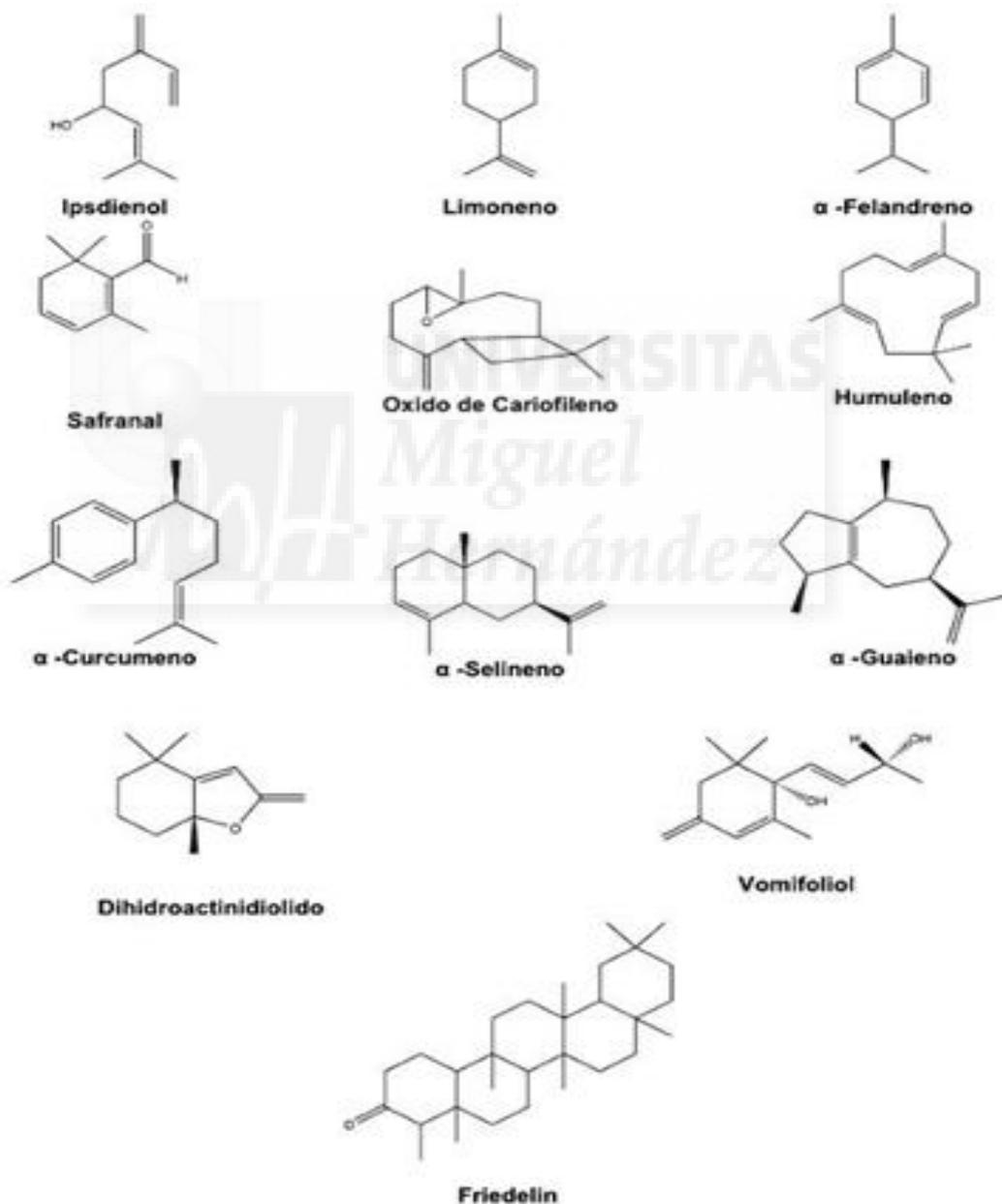


Figura 6: Terpenos más importantes en *Cannabis Sativa L.*

Otros metabolitos secundarios activos que están presentes son los flavonoides aromáticos, se encuentran sobre todo en las hojas de la planta de forma libre o conjugada. La canflavina A y la canflavina B son dos flavonoides que han mostrado actividad farmacológica antiinflamatoria <sup>(11)</sup> (Figura 6).

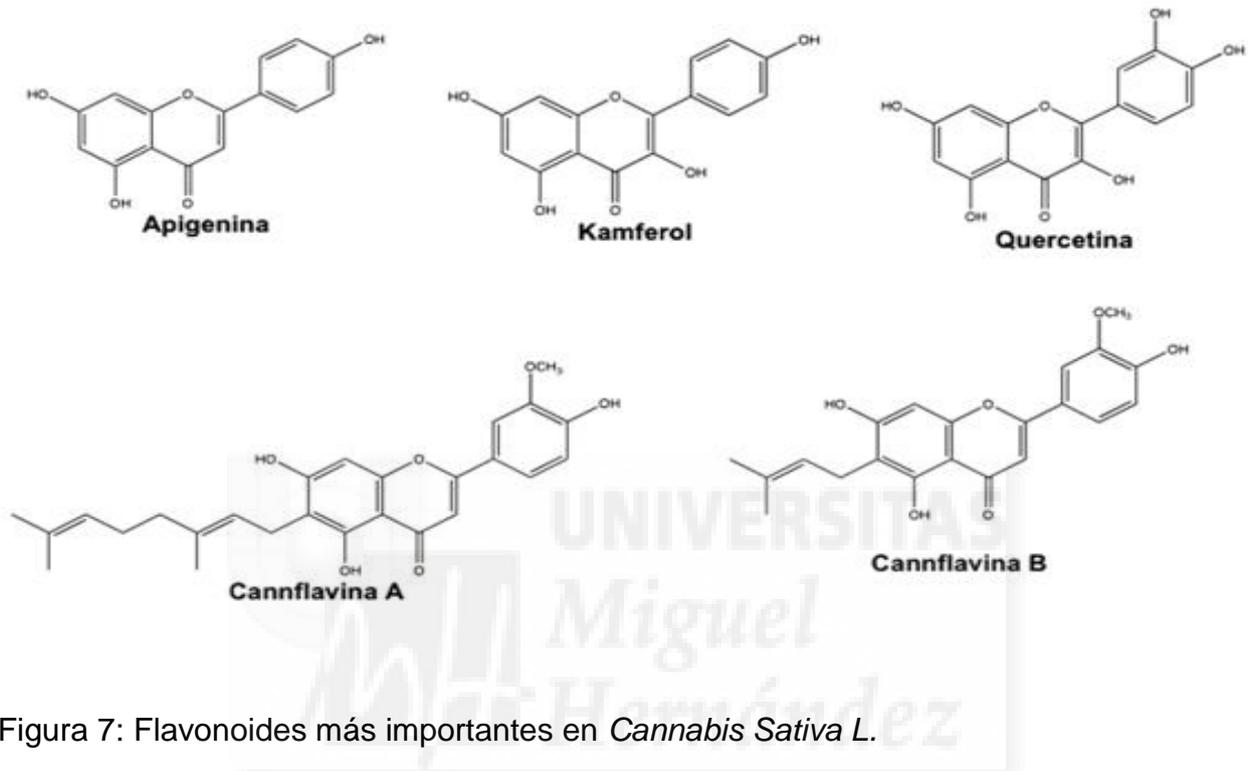


Figura 7: Flavonoides más importantes en *Cannabis Sativa L.*

En menor proporción se han aislado otros metabolitos como ciertos alcaloides, compuestos nitrogenados presentes en la planta con actividad farmacológica. Se encuentran repartidos por toda la planta <sup>(11)</sup> (Figura 8).

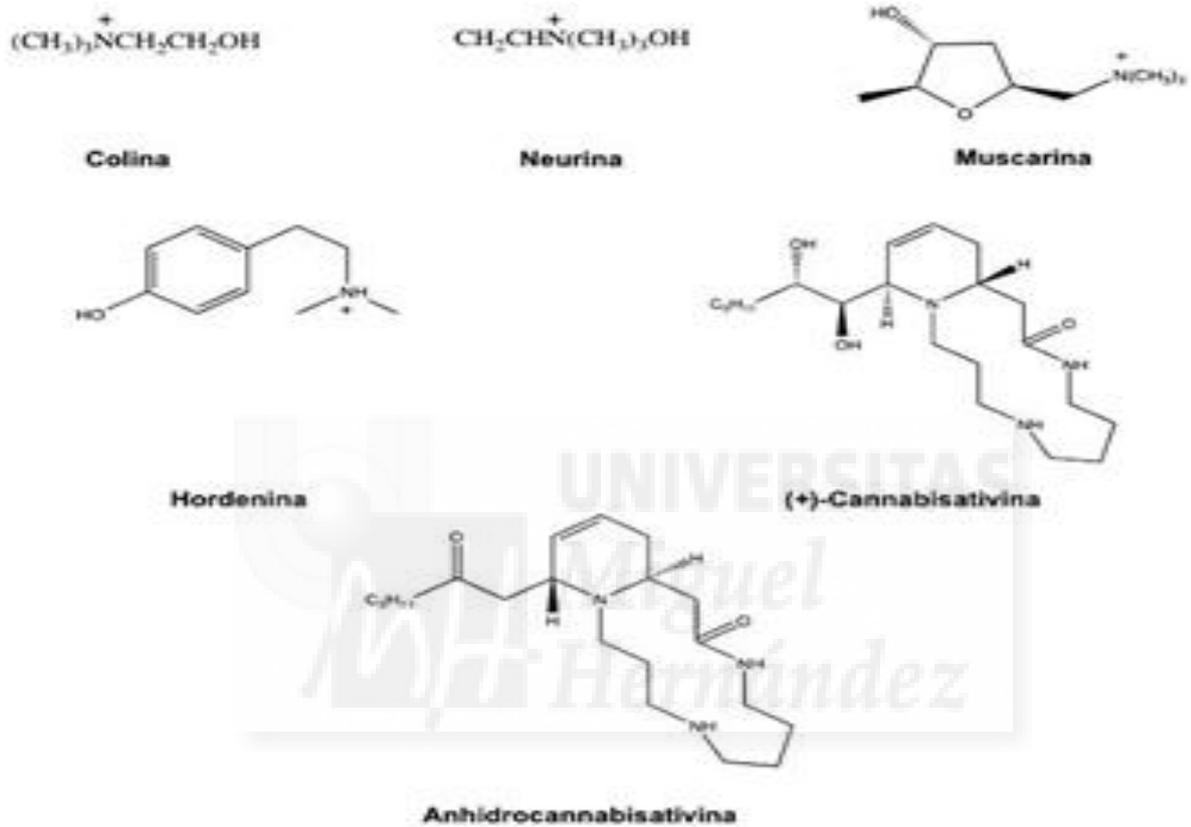


Figura 8: Alcaloides más importantes presentes en *Cannabis Sativa L.*

### **1.3. Mecanismo de acción de los cannabinoides en el organismo**

La absorción de los cannabinoides depende en gran medida de la vía de administración, en el caso de su uso terapéutico se está estudiando sobre todo la vía a través de aerosol y la vía intravenosa. Los cannabinoides son metabolizados en su mayoría en el hígado debido a la hidroxilación y oxidación microsomal del citocromo p450 (mayoritariamente por la subunidad CYP2C9). Los pulmones y el intestino metabolizan en menor medida también los cannabinoides. El metabolismo del THC es predominantemente hepático, a través de las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP 450). El THC se metaboliza principalmente en 11hidroxi-THC (11-OH-THC), el cual tiene actividad psicoactiva y 11-carboxi-THC (11-COOH-THC).<sup>(12)</sup> El CBD también se metaboliza hepáticamente, principalmente por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 y, además, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6.<sup>(12)</sup> Después de la hidroxilación a 7-hidroxi cannabidiol (7-OH-CBD), se produce un mayor metabolismo hepático, aunque se sabe poco sobre la actividad farmacológica de los metabolitos del CBD en humanos, se conoce que tienen interacción con el sistema endocannabinoide.<sup>(13)</sup>

Los metabolitos activos e inactivos se eliminan en su mayoría por las heces y en menor proporción por la orina.

## 1.4. Receptores cannabinoides

En la década de los 90 se describió la estructura de los receptores cannabinoides más importantes, receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana. Cuando se activan producen inhibición de la formación de AMPc y activación de la vía MAPK. Estos receptores son el CB1 presente principalmente en el SNC, responsables de los efectos psicoactivos y el CB2 presente en la neuroglía y en tejidos periféricos sobre todo en el bazo y en las células inmunitarias, este receptor es el responsable de las acciones inmunomoduladoras de los cannabinoides.<sup>(14)</sup> Actualmente se han encontrado otra serie de receptores metabotrópicos que son el GPR55, GPR119, GPR18 y 5-HT1A.



## **1.5. Efecto farmacológico de los cannabinoides**

### **Sistema nervioso central**

Los efectos del cannabis suelen ser euforia moderada, relajación, desinhibición, aumento de las percepciones sensoriales y de la creatividad. Los efectos no deseados suelen ser alteración de la percepción del paso del tiempo, alucinaciones, psicosis, despersonalización y ansiedad.<sup>(15)</sup> Algunos modelos animales han demostrado que el CBD tiene un efecto potencial en el tratamiento de adicción a drogas como el alcohol.<sup>(16)</sup>

### **Sobre la actividad motora**

Los cannabinoides son mayoritariamente inhibidores de la transmisión y de la coordinación motora a través de su acción en los ganglios basales y el cerebelo (elevada proporción de receptores CB1). En general afecta a trabajos motores que requieran atención como conducir o escribir.

### **Sobre el apetito**

El consumo de cannabis aumenta el apetito tanto de alimentos apetitosos (alimentos azucarados o con alto valor calórico) como de alimentos más neutros. El THC tiene efecto hiperfágico. En los núcleos paraventriculares y ventromediales del hipotálamo que son áreas cerebrales que se encargan de regular el apetito hay una alta concentración de receptores CB1.<sup>(17)</sup>

## **Sobre el dolor**

El efecto analgésico está mediado por los receptores cannabinoides CB1 en el sistema nervioso central (SNC) y por los CB1 y CB2 en el sistema nervioso periférico (SNP). En la médula espinal el sistema cannabinoide interactúa con el sistema opioide modulando la percepción del dolor.<sup>(18)</sup> Se ha estudiado en modelos animales la relación que hay entre el CBD y el sistema endocannabinoide provocando una inhibición de la hidrolasa de amidas de ácido graso (FAAH) enzima responsable de la degradación de la anandamida.<sup>(13)</sup> Siendo la anandamida una molécula endógena muy similar al THC encargada de muchas funciones fisiológicas como el control del dolor.

## **Efecto neuroprotector**

Algunos cannabinoides como el THC y el CBD han demostrado tener efecto antioxidante e inhibir el receptor ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) promoviendo mecanismos de reparación intrínsecos del cerebro. El bloqueo de este receptor reduce el área de penumbra de las lesiones por isquemia cerebral y traumatismo craneoencefálico debido al bloqueo de la entrada de  $Ca^{2+}$  al interior celular.<sup>(19)</sup>

## **Sobre el sistema respiratorio**

El THC ha demostrado tener un efecto broncodilatador, aunque se desconoce realmente su mecanismo se cree que no es igual que el de los broncodilatadores actuales.<sup>(20)</sup>

## 1.6. Enfermedad lateral amiotrófica

Clásicamente nombrada enfermedad de Charcot en Francia, debido a que Charcot (neurólogo más famoso del siglo XIX) fue quien describió y puso nombre a la enfermedad “esclerosis lateral amiotrófica” (ELA). En 1865 Charcot en busca siempre de la base anatomopatológica de la histeria logró un avance al investigar una paciente con histeria que presentaba “parálisis” y contractura permanente descrita en la autopsia como una lesión anatómica específica “esclerosis primaria y simétrica de los cordones laterales de la médula”.<sup>(21)</sup>

En 1874 formalizó el diagnóstico de ELA y en su descripción clínica distinguió la ELA de la atrofia muscular progresiva por su progresión más rápida, la asociación entre parálisis y contracturas, pero sin atrofia de los miembros inferiores y la frecuente extensión hacia la región bulbar.<sup>(21)</sup>

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad a nivel del sistema nervioso central que se caracteriza por producir una degeneración progresiva de las neuronas motoras en la corteza cerebral, tronco del encéfalo y médula espinal.<sup>(22)</sup> Esto produce una debilidad muscular que va evolucionando hasta la parálisis. Se ven afectadas las funciones motoras, la comunicación oral, la deglución y la respiración, esta última suele ser la causa de la muerte en estos pacientes. El intelecto, los sentidos y los músculos oculares no se ven afectados. Al ser una enfermedad progresiva el paciente cada vez tiene menos autonomía y cada vez se vuelve más dependiente. Estos pacientes suelen tener una esperanza de vida de 2 a 5 años aunque un 10% tienen una mayor esperanza de vida.

Según el estudio de Fernández-Lerones M.J., et al. (2010)<sup>(23)</sup> se pueden distinguir tres formas clínicas de la enfermedad:

- La común, que suele iniciarse de forma asimétrica por una extremidad superior.<sup>(23)</sup>

- La pseudopolineurítica, de inicio por extremidades inferiores de forma asimétrica, que progresa de forma ascendente.<sup>(23)</sup>
- La bulbar, de evolución más rápida, con disfasia y disfagia prácticamente desde el principio, además de hipersialorrea y aumento de mucosidad.<sup>(23)</sup>

Respecto a su diagnóstico es una enfermedad difícil de diagnosticar tempranamente ya que los síntomas son comunes a otras enfermedades neuronales, por lo que, se produce en la mayoría de los casos un retraso diagnóstico entorno a un año.<sup>(24)</sup> Algunas pruebas realizadas para confirmar o descartar la ELA son electromiograma, el estudio de la conducción nerviosa, la resonancia magnética, la punción lumbar, la biopsia muscular y análisis de sangre y orina.

En cuanto a las líneas de tratamiento podemos clasificarlas en tres:

- **Tratamiento no farmacológico:** como puede ser la fisioterapia, apoyo nutricional, apoyo psicológico y psicosocial, terapia de habla, etc.
- **Tratamientos farmacológicos para retrasar la enfermedad:** Encontramos los fármacos Ruzol® (Rilutek) que ha demostrado alargar la esperanza de vida de tres a seis meses y el Edaravone® (Radicava) que ha demostrado reducir el estrés oxidativo excesivo en el cuerpo.
- **Tratamientos farmacológicos que ayudan a paliar los síntomas de la enfermedad:** como la quinidina y la gabapentina para los síntomas de calambres y espasmos musculares, etc.<sup>(25)</sup> Según los estudios de Weber M. et al. (2010)<sup>(26)</sup> y Amtmann D. et al. (2004)<sup>(27)</sup> muestran que los cannabinoides con sus efectos antioxidantes, neuroprotectores y antiinflamatorios podrían mejorar la sintomatología o retrasar la enfermedad.<sup>(26), (27)</sup> Por otra parte los estudios de Riva N. et al. (2018)<sup>(28)</sup> y Meyer T. et al. (2019)<sup>(29)</sup> muestran que el fármaco sintético de cannabinoides, Sativex® (nabiximols) presenta cierta efectividad en paliar los síntomas de la enfermedad.<sup>(28), (29)</sup> La necesidad de confirmar la relación de los cannabinoides y su relación con la enfermedad lateral amiotrófica (ELA) es el objetivo que persigue este trabajo.

## 2. Objetivo

Con los antecedentes expuestos en este trabajo se plantea el siguiente objetivo:

Revisar la literatura científica relacionada con la eficacia o propiedades beneficiosas que los cannabinoides poseen para mejorar la enfermedad lateral amiotrófica.



## **3. Material y métodos**

### **3.1 Diseño**

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los textos recuperados mediante revisión sistemática.

### **3.2. Fuente de obtención de los datos**

Los datos obtenidos fueron recopilados mediante consulta directa, vía internet, de la literatura científica recuperada de las bases de datos de MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library, EMBASE y SCOPUS.

### **3.3. Tratamiento de la información**

Se consultó el thesaurus desarrollado por la U.S: National Library of Medicine (MeSH) y se elaboró la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos MEDLINE:

("Cannabinoids/therapeutic use" [MeSH] OR "Cannabinoids/therapeutic use" [Title/Abstract]) AND ("Amyotrophic Lateral Sclerosis" [MeSH] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis" [Title/Abstract])

Se utilizó el filtro "humanos". Así mismo, se usó esta ecuación de búsqueda adaptada a las diferentes bases de datos consultadas. Los artículos recopilados estaban publicados desde la primera fecha disponible hasta la fecha de septiembre de 2020.

## 4. Resultados

Se recogieron un total de 93 artículos mediante los criterios de búsqueda aplicados en cada una de las bases de datos:

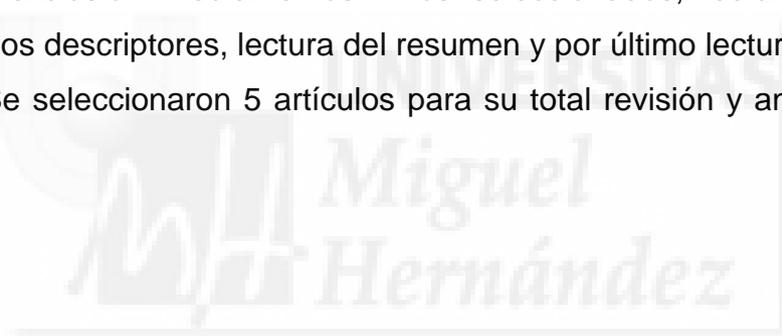
MEDLINE : 26. (28%)

The Cochrane Libray: 2. (2,1%)

EMBASE: 58. (62,4 %)

SCOPUS: 7. (7,5%)

Una vez eliminados los artículos repetidos 12 (12,9%) y aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante los filtros seleccionados, lectura de títulos, revisión de los descriptores, lectura del resumen y por último lectura del artículo completo. Se seleccionaron 5 artículos para su total revisión y análisis crítico. (Figura 9)



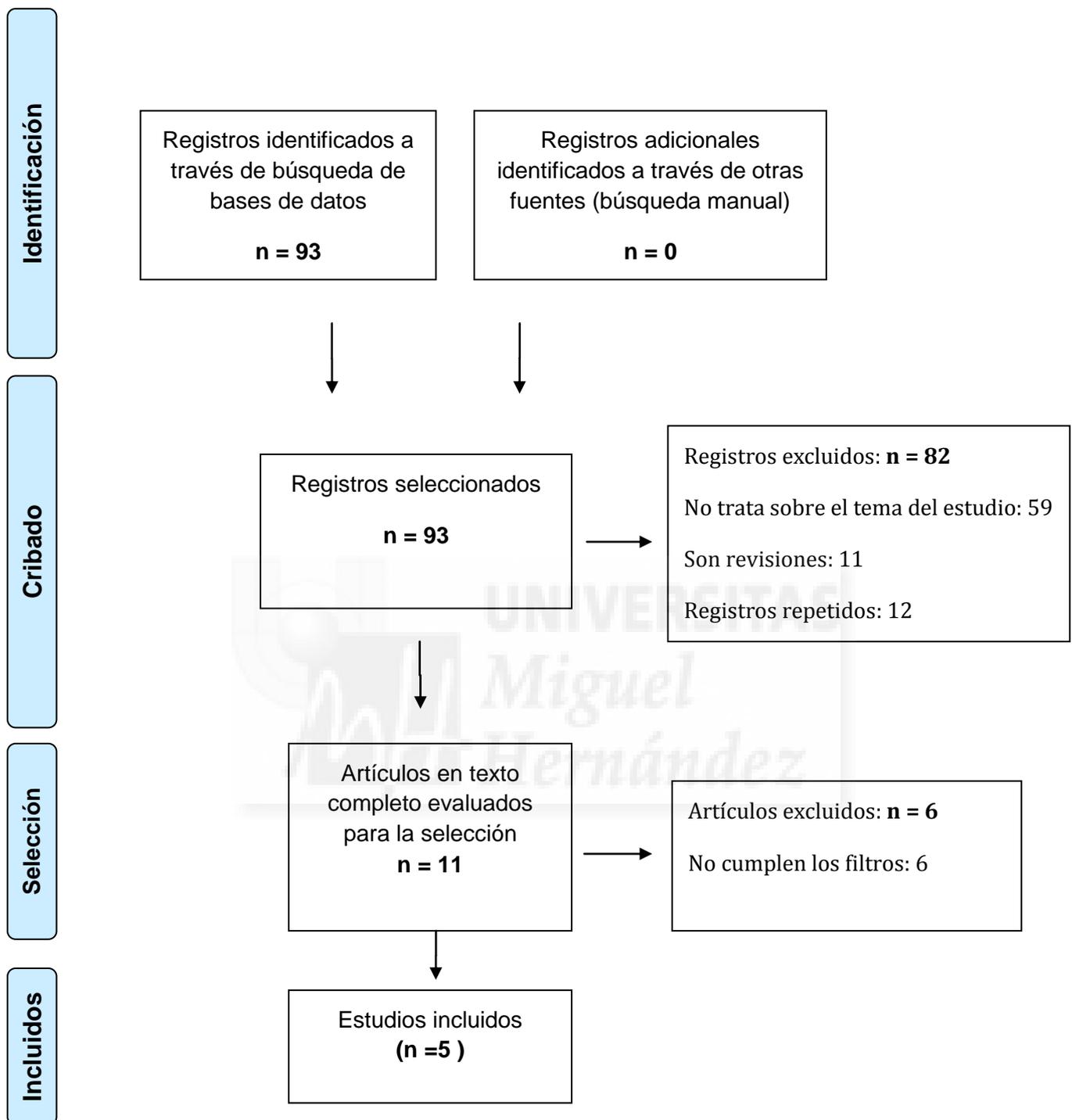


Figura 9: Identificación y selección de estudios según Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA statement).<sup>(30)</sup>

Los trabajos revisados fueron 2 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, un ensayo prospectivo y exploratorio, un estudio observacional y otro estudio cualitativo basado en encuesta. Estos estudios están realizados: uno en EE.UU., uno en Alemania, uno en Italia y dos en Suiza.

En el análisis de los datos recogidos se observa que los participantes de los ensayos son mayoritariamente hombres y que la edad media de los pacientes ronda entorno a 55-60 años. El periodo de duración fue desde 2 meses hasta 1 año. En ellos se estudia la eficacia del THC oral, el Sativex® y el cannabis fumado.

Tabla 1. Características de los 5 estudios seleccionados sobre la ELA

Estudio	Tipo de estudio	País	Participantes	Periodo	Objetivos	Intervención	Resultados
Weber (2010) <sup>(26)</sup>	Ensayo cruzado aleatorizado, doble ciego	Suiza	N: 22 G.I: 11 H/M: desconocido G.C: 11 H/M: desconocido Edad: media de 57 años	De 2 meses con 4 periodos de 2 semanas.	Evaluar la eficacia del THC en el control de los calambres en pacientes con ELA.	1/0 (THC/Placebo) y 0/1 (Placebo/THC). Aceite de sésamo 2,5 mg/3gotas de THC. La medicación total 6 gotas (5 mg) 2 veces al día.	Sin diferencias significativas entre el THC y placebo para la frecuencia e intensidad de los calambres. Sin efectos significativos en la calidad de vida, apetito o depresión.
Joerger (2012) <sup>(31)</sup>	Ensayo prospectivo y exploratorio	Suiza	N: 9 G.I: 9 H/M: 7/2 G.C: 0 H/M: 0 Edad: media de 56,8 años	De noviembre de 2007 a mayo de 2008.	Evaluar la farmacocinética del THC oral en pacientes con ELA.	5 mg de THC en aceite de sésamo. Determinación del THC y THC-COOH y THC-OH 15 minutos antes, y 0,5, 1, 2, 4 y 8 horas después de la ingesta del fármaco. 2 semanas después recibieron 10 mg de THC y se repitió el muestreo a los mismos tiempos.	Dosis más alta de 10 mg de THC es contraproducente en pacientes con ELA. La alta variabilidad farmacocinética interindividual requiere una dosificación individual de THC para un posible uso terapéutico en pacientes con ELA
Riva (2018) <sup>(28)</sup>	Ensayo de fase 2 multicéntrico, doble ciego,	Italia	N: 59 G.I: 29 H/M: 18/11 G.C: 30	Duración de 13 semanas (1 semana de detección,	Evaluar la seguridad y eficacia del nabiximols	7 días con un registro diario de niveles de espasticidad,	Evidencia de la eficacia del nabiximols en la espasticidad de

	aleatorizado, controlado con placebo		H/M: 16/14 Edad: entre 18 y 80 años	2 semanas de ajuste de la dosis inicial, 4 semanas de tratamiento con dosis fija ciega y 6 semanas de tratamiento abierto).	sobre la espasticidad en pacientes con ELA.	dolor, frecuencia de espasmos e interrupciones del sueño. En la visita dos se les asigno placebo o nabiximols (2,7mg THC /2,5mg CBD) mediante un aerosol mucosal.	pacientes con ELA. Hubo una mejora significativa en el grupo del fármaco frente al grupo control.
Meyer (2019) <sup>(29)</sup>	Estudio observacional de cohorte transversal, monocéntrico y retrospectivo	Alemania	N: 44 G.I: 44 H/M: 19/25 G.C: 0 H/M: 0 Edad: media de 57,3 años	Mayo de 2016 a septiembre de 2017.	Evaluar el grado de satisfacción Sativex en la espasticidad.	Medición de la espasticidad de los pacientes con la escala de calificación numérica (NRS), medición de la experiencia de los pacientes con el tratamiento con la puntuación de promotor neto (NPS) y un cuestionario de satisfacción del tratamiento (TSMQ-9).	Un NPS global positivo de 4,9 por lo que hay una recomendación positiva de los pacientes en cuanto al tratamiento. Para los tres puntos principales del TSMQ-9 se encontraron valores positivos de efectividad, conveniencia y satisfacción global. Los resultados también sugieren que el THC: CBD puede servir como terapia de los síntomas en la ELA.
Amtmann (2004) <sup>(27)</sup>	Estudio cualitativo basado en encuesta	USA	N: 131 G.I: 131 H/M: 98/33 G.C: 0 H/M: 0 Edad: 25 a 82 años	8 semanas consecutivas	Evaluar la mejora de los síntomas en pacientes de ELA con el consumo de cannabis	Un cuestionario con preguntas sobre síntomas del ELA, uso de cannabis y su eficacia.	Necesidad de estudiar más ampliamente el posible beneficio del cannabis en el tratamiento de los síntomas de la ELA.
<p>N: Número de participantes H/M: Hombres y mujeres G.I: Grupo intervención G.C: Grupo control  NPS: Puntuación de promotor neto (% promotores - % detractores) NRS: Escala de calificación numérica  TSMQ-9: Cuestionario de satisfacción con el tratamiento THC: Tetrahidrocannabinol CBD: Cannabidiol  Sativex® : Nabiximols (THC:CBD) ELA: Esclerosis lateral amiotrófica</p>							

Mediante la guía CONSORT <sup>(32)</sup>, se ha evaluado la calidad de los artículos seleccionados. Los artículos que no son ensayos clínicos se han evaluado en función de los apartados en los que sí se puede aplicar dicha guía.

Artículos	Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios a mediante los 25 items de la guía CONSORT. <sup>(32)</sup>																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Suma items
Weber (2010) <sup>26</sup>	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	,5	1	0,5	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	18,5	
Joerger (2012) <sup>31</sup>	0,5	1	0,5	1	1	0,5	1	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	0,5	1	1	n.a	1	1	0	1	1	0	0	0	12	
Riva (2018) <sup>28</sup>	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	21
Meyer (2019) <sup>29</sup>	n.a	1	n.a	1	n.a	0	0	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	0	1	n.a	n.a	0	n.a	1	1	1	n.a	n.a	1	7
Amtmann (2004) <sup>27</sup>	n.a	0,5	n.a	1	n.a	0	0	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	0	1	n.a	n.a	0	n.a	1	0	1	n.a	n.a	1	5,5

## 4.1 Calambres

En el estudio de Weber et al.<sup>(26)</sup> se valoró de forma única la intensidad y el número de calambres con una dosis de 5 mg de THC oral pero no se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con THC oral y el placebo. En el estudio de Riva et al.<sup>(28)</sup> tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en cuanto a los calambres entre el grupo el Sativex® (nabiximols) y el grupo placebo. En el estudio de Meyer et al.<sup>(29)</sup> los calambres musculares fueron documentados para el estudio, pero no fue evaluada la aplicación del Sativex® sobre los calambres.

## 4.2 Espasticidad

Se midió el grado de espasticidad mediante la escala de Ashworth modificada<sup>(33)</sup> (MAS) (Tabla 3) en el estudio de Riva et al.<sup>(28)</sup> donde sí hubo diferencias significativas en el grupo con el spray bucal de Sativex® frente al grupo control. El estudio de Meyer et al.<sup>(29)</sup> tiene un diseño no intervencionista que no permite evaluar con precisión la disminución en el tono muscular pero en un principio es concebible un efecto terapéutico como indican los datos del estudio anterior. En el trabajo de Amtmann et al.<sup>(27)</sup> indica un patrón de alivio de los síntomas en pacientes consumidores de cannabis similar a lo de otras patologías en las que se usa el cannabis de manera medicinal, los pacientes informaban que fumar cannabis les aliviaba la espasticidad.

Los trabajos de Weber et al.<sup>(26)</sup> y Joerger et al.<sup>(31)</sup> no estaban diseñados para medir la variable de la espasticidad.

Grado	Respuesta al movimiento
0	Tono muscular normal
1	Hipertonía leve: Aumento ligero del tono muscular, resistencia mínima en los últimos grados del rango de movimiento
+1	Ligero aumento en el tono del músculo, resistencia mínima a lo largo de menos de la mitad del rango de movimiento (signo de navaja)
2	Hipertonía moderada: Aumento del tono muscular durante la mayor parte del rango de movimiento, pero la extremidad se puede mover fácil pasivamente
3	Hipertonía intensa: aumento considerable del tono muscular, con dificultad para realizar el movimiento pasivo (signo de la rueda dentada)
4	Hipertonía extrema: La parte afectada permanece rígida en flexión o extensión

### 4.3 Dolor

En el ensayo de Riva et al.<sup>(28)</sup> se valoraron los efectos del (THC/CBD) sobre el dolor con diferencias significativas entre el grupo con nabiximols frente al grupo placebo y el estudio de Meyer et al.<sup>(29)</sup> evidenció una mejoría en el dolor asociado a la espasticidad.



## 5. Discusión

A pesar de que el cannabis es una de las sustancias más estudiadas por sus posibles aplicaciones terapéuticas y, en este caso concreto como alternativa a los tratamientos existentes se encontraron pocos artículos con las características determinadas para ser analizados. Como cabe esperar el que mayor puntuación ha obtenido en la guía CONSORT <sup>(32)</sup> es el ensayo clínico de mejor diseño.

Los estudios seleccionados van desde el 2004 hasta el 2019 por lo que podemos afirmar que desde hace un tiempo se viene estudiando el posible efecto terapéutico del cannabis en los enfermos de ELA. Los países donde se realizaron los estudios son Suiza, Italia, Alemania y Estados Unidos, siendo el inglés el idioma de referencia. El ensayo clínico más actual data de 2018 y el anterior de 2010 lo que demuestra la plena vigencia y actualidad del tema estudiado y por lo tanto la necesidad de realizar estudios clínicos, doble ciego con grupo control y aleatorizado (que cumplan los 25 ítems de la guía CONSORT <sup>(32)</sup>).

En cuanto a los pacientes la edad promedio fue de 54,7 años, esto se debe a que normalmente la enfermedad suele aparecer en pacientes mayores, cercanos a la tercera edad por lo que el tratamiento y sujetos de estudios va encaminado a este grupo poblacional. En cuanto al género en la mayoría de los artículos hay mayor número de hombres que de mujeres, siendo algo lógico ya que la ELA afecta a un mayor porcentaje de hombres que de mujeres.

La intervención en los artículos analizados son, cannabis fumado <sup>(27)</sup>, THC oral <sup>(26), (31)</sup> y Sativex® vía inhalada <sup>(28), (29)</sup>. Joerger et al. <sup>(31)</sup> valoró la tolerabilidad de una dosis de hasta 10 mg de THC oral en pacientes de ELA siendo un estudio posterior al de Weber et al. <sup>(26)</sup> para averiguar si una dosis mayor podría ser tolerada. También sirve como base para posteriores estudios, ya que permite ver la variabilidad interindividual y la prolongada eliminación del THC del

organismo. También muestra la diferencia de los pacientes de ELA que contrasta con los hallazgos en sujetos sanos y pacientes con esclerosis múltiple, donde se toleran dosis únicas de 10 mg o incluso hasta 15 mg sin efectos adversos significativos debido a un aclaramiento de THC mayor. Esto puede ser una consecuencia de la mayor edad, el menor peso y la composición corporal con un porcentaje de grasa menor de los pacientes con ELA. Sin embargo, una mayor sensibilidad del receptor cannabinoide CB-1 en este grupo de pacientes también puede desempeñar un papel importante.<sup>(31)</sup>

Podemos extraer del trabajo de Joerger et al.<sup>(31)</sup> que las dosis de THC oral para próximos estudios puede aumentarse hasta la dosis máxima óptima individualizada, en lugar de un régimen de dosificación fijo debido a la variabilidad interindividual entre pacientes.<sup>(31)</sup>



## 5.1 Calambres

Tantos en el estudio Weber et al.<sup>(26)</sup> y Riva et al.<sup>(28)</sup> no muestran diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con cannabinoides. En concreto en el estudio Weber et al.<sup>(26)</sup> no se aprecia ninguna mejora ni en el número ni intensidad de los calambres. Esto puede deberse a que no se alcanzaran niveles sistémicos de THC suficientemente altos debido al periodo limitado de 2 semanas con el tratamiento.<sup>(26)</sup> Otro de los posibles inconvenientes del estudio es el posible efecto de arrastre ya que como se pudo comprobar en el estudio posterior Joerger et al.<sup>(31)</sup> el aclaramiento en pacientes con ELA es menor. Otro factor para tener en cuenta es la aparición y desaparición espontánea de los calambres en el curso de la enfermedad, con lo que estos pueden fluctuar en los periodos de tratamiento o placebo dificultando la obtención de datos precisos y reales.<sup>(26)</sup> En el estudio de Riva et al.<sup>(28)</sup> no fue la variable principal estudiada pero tampoco se vio ninguna diferencia entre el grupo control y el grupo con Sativex®.

Tanto el ensayo de Joerger et al.<sup>(31)</sup> (realizado por el mismo equipo de trabajo del estudio de Weber et al.<sup>(26)</sup> que midió la farmacocinética del THC oral en pacientes con ELA y también midió la seguridad en pacientes del anterior estudio con dosis más altas de THC) como el estudio de Amtmann et al.<sup>(27)</sup> (encuesta realizada a pacientes con ELA para comprobar el efecto del uso del cannabis en sus síntomas), no estaban diseñados para evaluar los calambres en pacientes con ELA y el posible efecto de los cannabinoides sobre los mismos.

## 5.2 Espasticidad.

En el estudio de Riva et al.<sup>(28)</sup> los pacientes tuvieron una mejora significativa en la escala de Ashworth modificada <sup>(33)</sup> del grupo de Sativex®. Esto concuerda con los estudios llevados a cabo en pacientes con esclerosis múltiple donde el sativex® y los cannabinoides habían tenido un efecto beneficioso contra la espasticidad.<sup>(28)</sup> No existe la medida objetiva ideal de la espasticidad, por lo que, en la mayoría de los estudios de esclerosis múltiple la eficacia ha sido medida en una escala de calificación numérica de 0-10. En el caso de este estudio, la mejora en la puntuación en la escala numérica de espasticidad no fue significativa en el grupo de sativex®.<sup>(28)</sup> La escala de Ashworth, que se ha utilizado en estudios previos en la enfermedad de la neurona motora y la esclerosis lateral amiotrófica sigue siendo la medida objetiva de espasticidad más utilizada y mejor validada frente a la escala de Ashworth modificada <sup>(33)</sup> a pesar de sus limitaciones.<sup>(28)</sup> En cuanto a las impresiones de los pacientes en el grupo con Sativex® la impresión global de mejora fue muy superior al grupo con placebo sobre todo a partir de la fase abierta, donde la mejoría de los que estaban en el grupo control se equiparó con los resultados de los que estaban en el grupo del Sativex®. También mejoró de forma notable la puntuación en la escala de dolor en el grupo con Sativex® lo que deja la puerta abierta a realizar más estudios sobre el control del dolor con este fármaco. En cuanto a las reacciones adversas el estudio sugiere que en la fase de titulación es cuando más efectos adversos ocurren y donde más control habría que poner sobre los pacientes, ya que, en la fase abierta los pacientes que seguían con Sativex® tenían hasta un 50% menos de reacciones adversas y en comparación los que venían del grupo placebo tenían las propias de la fase de titulación.

En el estudio de Meyer et al.<sup>(29)</sup> dado el diseño del estudio no intervencionista, no se puede medir la reducción del tono muscular, al igual que los pacientes al autosificarse podemos estar usando dosis por debajo del umbral terapéutico. Podemos extrapolar que los pacientes que usaron mayor dosis con un número mayor de pulsaciones se beneficiaron más del tratamiento que los que usaron menos dosis. Pese a esto, el resultado de la puntuación del promotor neto (NPS) global fue de +4,9 lo que indica que los pacientes tienen un alto grado

de satisfacción. Se podría concluir que, el tratamiento con Sativex® es útil contra la espasticidad en los pacientes con ELA. El trabajo de Amtmann et al.<sup>(27)</sup> sugiere la necesidad de realizar más estudios sobre la relación del cannabis con la espasticidad.

### **5.3 Dolor**

En el estudio de Riva et al.<sup>(28)</sup> se produjo una disminución significativa del dolor que podría deberse a la activación de los receptores CB1 y CB2 por parte del THC por un lado y por la inhibición de la degradación de la anandamida producida por el CBD. El estudio de Meyer et al.<sup>(29)</sup> documenta también una mejora en el dolor de los pacientes, pero dado su diseño no intervencionista es difícil valorar los datos. El estudio de Amtmann et al.<sup>(27)</sup> sugiere la necesidad de realizar más estudios sobre la relación del cannabis con el dolor.

Los estudios clínicos de Weber et al.<sup>(26)</sup> y Riva et al.<sup>(28)</sup> presentan un buen diseño y analizan el efecto terapéutico de los cannabinoides. El de Weber et al.<sup>(26)</sup> presenta la limitación de dosis única, que debido a la variabilidad interindividual debería ajustarse a cada paciente y luego el posible efecto de arrastre que conlleva el tipo de estudio, debido a que el aclaramiento de THC en los pacientes con la ELA se ha visto que es menor. También está limitado por el desconocimiento del mecanismo por el cual ocurren los calambres en el curso de la enfermedad. En el estudio de Riva et al.<sup>(28)</sup> la mayor limitación es la medición de la espasticidad. También se corre el riesgo de desenmascaramiento debido a los efectos adversos. Los dos estudios comparten el bajo nivel de muestra y el corto periodo del estudio lo que limita más aun los resultados.

## 5.4 Limitaciones

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en este trabajo mediante CONSORT no resultó muy elevada a pesar de tratarse de diseños robustos, de todos modos, no se eliminó ningún estudio dado el bajo número de ellos. Al mismo tiempo, el incluir estudios observacionales se debió a la búsqueda de una mayor información que recogiera la relación causal estudiada.

## 6. Conclusión

Según los estudios revisados:

- Parece que la asociación del THC y CBD podrían ser útiles en el control de la espasticidad y el dolor producidos por la ELA, siendo considerados como alternativa a los tratamientos actuales para el control de la sintomatología de la ELA.
- La combinación de estos dos cannabinoides es mejor en el control de dicha sintomatología frente al THC exclusivamente. El CBD parece que inhibe la degradación de la anandamida lo que potencia el efecto analgésico.
- El Sativex® es un cannabide sintético con bastante evidencia de utilidad y sería interesante seguir investigándolo.
- El cannabis fumado resulta más difícil de evaluar si no sabemos las concentraciones en las que partimos.

Es necesario realizar más estudios de intervención en humanos a largo plazo que permitan ampliar el conocimiento sobre el uso terapéutico de los cannabinoides en el tratamiento de los síntomas de la ELA, al mismo tiempo seguir estudiando su relación con el dolor, ya que, los cannabinoides podrían ser útiles en la gestión del mismo.

## Bibliografía

1. Grotenhermen F., Russo E., Navarrete Varo R. CANNABIS Y CANNABINOIDES: Farmacología, toxicología y potencial terapéutico. 2003
2. Renobales G., Sallés J., Cannabis sativa: morfología y ecología Plantas de interés farmacéutico. 2001.
3. Schultes, R.E., Klein, W.M., Plowman, T., Lockwood, T.E. Cannabis: an example of taxonomic neglect. Folleto Mus. Bot. Harvard University, 23:337-367. 1974.
4. Hillig K. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). 52 (2): 161-180. 2005. DOI: 10.1007/s10722-003-4452-y.
5. Vavilov N.I., Bukinich D.D. Konopli. Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции 33 (Suppl.): 380–382. 1929
6. Leal P., Bentancourt D., González A., Romo H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente. REV NEUROL 2018;67:133-140. PMID: 30039841 DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6704.2017522>.
7. Small E., Naraine S. G. U. Size matters: evolution of large drug-secreting resin glands in elite pharmaceutical strains of Cannabis sativa (marijuana). 2015. DOI: 10.1007/s10722-015-0254-2
8. Wood T. B., Newton Spivey W. T., Hill Easterfield T. WOOD, SPIVEY, AND EASTERFIELD: CANNABINOL. PART I. 1899. Doi:10.1039/ct8997500020.
9. Maccarrone M., Bab I., Bíró T., Cabral G. A., Dey S. K., Di Marzo V., et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol Sci. 2015 May. DOI: 10.1016/j.tips.2015.02.008.
10. Mechoulam R., Yagnitinsky B., Gaoni Y. Stereoelectronic factor in the chloranil dehydrogenation of cannabinoids. Total synthesis of dl-cannabichromene. 1968 Apr. DOI: 10.1021/ja01011a037.
11. Ángeles López G. E., Brindis F., Cristians Niizawa S., Ventura Martínez R. Cannabis sativa L., a singular plant. 2014.
12. Lucas C. J., Galettis P., Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol. 2018 Nov;84(11):2477-2482. doi: 10.1111/bcp.13710.

13. Ryan D., Drysdale A. J., Pertwee R. G., Platt B. Interactions of cannabidiol with endocannabinoid signalling in hippocampal tissue. *Eur J Neurosci*. 2007. PMID: 17419758. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05448.x.
14. Abanades S., Cabrero-Castel A., Fiz J., Farré M. Farmacología clínica del cannabis. 2005.
15. Penn A. Cannabinoids and Mental Health, Part 1: The Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2019 Sep. DOI: 10.3928/02793695-20190813-01.
16. Viudez-Martínez A., García-Gutiérrez M. S., Navarrón C. M., Morales-Calero M. I., Navarrete F., Torres-Suárez A. I., et al. Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. *Addict Biol*. 2018. PMID: 28194850. DOI: 10.1111/adb.12495.
17. Tucci S. A., Kirkham T. C. Relaciones entre el sistema endocanabinoide y apetito: nuevos horizontes en el manejo de la obesidad. Mérida sep. 2004.
18. Starowicz K., Finn D. P. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*. 2017. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.05.003.
19. Suero-García C., Martín-Banderas L., Holgado M A. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharm* vol.56 no.2 Granada 2015. DOI: 10.4321/S2340-98942015000200002.
20. Gainza I., Nogué S., Martínez Velasco C., Hoffman R. S., Burillo-Putze G., Dueñas A. Intoxicación por drogas. Pamplona 2003. PMID: 12813480.
21. Corcia P., Meininger V. 150th anniversary of Charcot's description of amyotrophic lateral sclerosis. 2019. PMID: 31539029. DOI: 10.1093/brain/awz280.
22. Brooks B. R., Miller R. G., Swash M., Munsat T. L. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. 2000. Doi: 10.1080/146608200300079536.
23. Fernández-Lerones M.J., De la Fuente-Rodríguez A. Amyotrophic lateral sclerosis: An uncertain diagnosis. Octubre 2010. DOI: 10.1016/j.semerng.2010.03.006.
24. Vázquez-Costa J.F., Martínez-Molina M., Fernández-Polo M., Fornés-Ferrer V., Frasset-Carrera M., Sevilla-Mantecón T. Analysis of the

- diagnostic pathway and delay in patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Valencian Community. Junio 2018. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.03.026.
25. Baldinger R. Tratamiento de los calambres en la esclerosis lateral amiotrófica / enfermedad de la motoneurona
  26. Weber M., Goldman B., Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. 2010 Oct;81(10):1135-40. PMID: 20498181. DOI: 10.1136/jnnp.2009.200642.
  27. Amtmann D., Weydt P., Johnson K. L., Jensen M. P., Carter G. T. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. AM J HOSP PALLIAT CARE 2004 21: 95. DOI: 10.1177/104990910402100206.
  28. Riva N., Mora G., Sorarù G., Lunetta C., Ferraro O. E., Falzone Y., et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. 31 May 2020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30406-X)
  29. Meyer T., Funke A., Münch C., Kettemann D., Maier A., Walter B., et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). (2019) 19:222. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1443-y>.
  30. Liberati A., Altman D. G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P. C., Loannidis J. P. A., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009. PMID: 19621070. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
  31. Joerger M., Wilkins J., Fagagnini S., Baldinger R., Brenneisen R., Schneider U., et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of oral delta-9- tetrahydrocannabinol in patients with amyotrophic lateral sclerosis. 2012 Jun 1;6(2):102-8. PMID: 22594565.
  32. Eldridge S.M., Chan C.L., Campbell M.J., Bond C.M., Hopewell S., Thabane L., et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. BMJ.2016; 355:i5239. DOI:10.1136/bmj.i5239; PMID: 27777223

33. Masur, H. Escalas y puntuaciones en neurología. Manual moderno Ed. Español. México (2007).

