



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS COMPUESTOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Lorena Marín Robles

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1 Definición y epidemiología de la esclerosis múltiple.	5
3.2 Etiología y fisiopatología.....	6
3.3 Tipos de EM y sintomatología.	8
3.4 Diagnóstico.....	10
3.5 Tratamiento.	12
3.6 Cannabinoides.....	14
4. OBJETIVOS.....	17
5. MATERIALES Y MÉTODOS	18
6. RESULTADOS	20
6.1 Espasticidad.....	20
6.2 Dolor neuropático.	27
7. DISCUSIÓN.....	33
8. CONCLUSIÓN.....	36
9. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica, crónica y autoinmune, caracterizada por la destrucción progresiva de la mielina y el daño neuronal. Su evolución es variable e impredecible, siendo una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes.

Como consecuencia de este proceso de desmielinización aparecen una amplia variedad de manifestaciones clínicas, entre los que destacan la espasticidad, el dolor neuropático y las alteraciones motoras y sensitivas, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.

El abordaje terapéutico de la esclerosis múltiple no se limita a modificar el curso de la enfermedad, sino que incluye el tratamiento sintomático.

En los últimos años, los cannabinoides se han convertido en una opción terapéutica para el manejo de algunos síntomas, especialmente la espasticidad y el dolor neuropático. Diversos ensayos clínicos han evaluado formulaciones que contienen tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), observándose una mejoría moderada en la percepción de la espasticidad y en la reducción del dolor en determinados pacientes.

Aunque los resultados obtenidos muestran una eficacia variable entre individuos, los cannabinoides representan una alternativa terapéutica como tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple, especialmente en aquellos en los que los tratamientos convencionales no logran un control adecuado de los síntomas.

Palabras clave: esclerosis múltiple, cannabinoides, THC, CBD, nabiximols, espasticidad, dolor neuropático, tratamiento sintomático.

2. ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune neurological disease characterized by the progressive destruction of myelin and neuronal damage. Its course is variable and unpredictable, and it is one of the leading causes of neurological disability in young adults.

Because of this demyelinating process, a wide range of clinical manifestations may appear, including spasticity, neuropathic pain, and motor and sensory disturbances, all of which have a significant impact on patients' quality of life.

The therapeutic approach to multiple sclerosis is not limited to modifying the course of the disease but also includes symptomatic treatment.

In recent years, cannabinoids have become a therapeutic option for the management of certain symptoms, especially spasticity and neuropathic pain. Several clinical trials have evaluated formulations containing tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), showing a moderate improvement in spasticity perception and pain reduction in selected patients.

Although the results obtained show variable efficacy among individuals, cannabinoids represent a therapeutic alternative for the symptomatic treatment of multiple sclerosis, especially in those patients in whom conventional treatments fail to achieve adequate symptom control.

Keywords: multiple sclerosis, cannabinoids, THC, CBD, nabiximols, spasticity, neuropathic pain, symptomatic treatment.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Definición y epidemiología de la esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) (1), de carácter autoinmune e inflamatorio que afecta principalmente al cerebro y a la médula espinal. Esta patología se caracteriza por la pérdida de mielina, la capa protectora que recubre las fibras nerviosas. De esta manera se produce daño axonal, interfiriendo en la transmisión normal de los impulsos eléctricos entre las neuronas, y se vuelve más lenta o se interrumpe.

La desmielinización producida puede manifestarse como una amplia variedad de síntomas neurológicos con un curso clínico muy variable entre los pacientes. Aunque su causa exacta sigue sin conocerse por completo, se considera que intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

La EM es una enfermedad de distribución mundial, la cual afecta a 2,3 millones de personas en el mundo, siendo más frecuente en el norte de Europa y Norteamérica y menos común en regiones cercanas al Ecuador. Esto se puede deber a la influencia de los factores ambientales como la exposición solar y los niveles de vitamina D. Representa una de las principales causas de discapacidad neurológica en la población adulta joven (20-50 años), siendo un importante desafío clínico, debido a la complejidad de su diagnóstico precoz, el manejo terapéutico que conlleva, y la calidad de vida de las personas afectadas (1).

Aunque pueda presentarse tanto en hombres como en mujeres, tres de cada cuatro pacientes que experimentan la enfermedad pertenecen al sexo femenino, las cuales, además, presentan una mayor probabilidad de manifestar la sintomatología de manera temprana y padecer más brotes o exacerbaciones.

Hay una tendencia en aumento de los casos diagnosticados en las últimas décadas, ya sea por mejoras en el diagnóstico de la enfermedad, por los posibles cambios ambientales o por el estilo de vida de la población.

Los estudios epidemiológicos más recientes indican que en España la prevalencia de la EM alcanza los 80-180 casos por 100.000 habitantes (2). Mientras que, según estimaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (3) actualmente habría en España más de 55.000 afectados por EM y más de 2.500 nuevos casos cada año.

3.2 Etiología y fisiopatología.

La etiología de la EM es compleja y multifactorial. Aunque la causa exacta que origina esta enfermedad se desconoce, muchos estudios sugieren que surge como resultado de la combinación de una predisposición genética y de factores ambientales, infecciosos e inmunológicos (1).

- **Factores genéticos:** esta patología no se considera hereditaria, pero el riesgo aumenta cuando existen familiares afectados, especialmente en hermanos, padres e hijos. Se han relacionado genes específicos que influyen en componentes del sistema inmunológico, aumentando así la susceptibilidad de padecer la enfermedad (4).
- **Factores ambientales:** diferentes elementos externos pueden favorecer el desarrollo de la EM, al inducir una respuesta inmunológica en individuos genéticamente predispuestos. Entre ellos destacan el déficit de vitamina D y la baja exposición solar, ya que alteran la función inmunitaria y reducen los mecanismos antiinflamatorios, aumentando así la vulnerabilidad. Además, el tabaquismo se ha asociado tanto a una mayor probabilidad de padecer la enfermedad como a una progresión más

rápida de la misma. Por el contrario, dejar de fumar reduce el avance de la discapacidad neurológica.

Otro aspecto importante es la obesidad, donde muchos estudios indican que padecerla en la niñez y en la adolescencia aumenta la probabilidad de desarrollar la enfermedad al contribuir a la inflamación crónica (4).

- **Factores infecciosos:** el virus de Epstein-Barr, un microorganismo responsable de la mononucleosis es uno de los agentes más estudiados. La evidencia actual indica que la exposición a este virus aumenta significativamente el riesgo de padecer EM (4).
- **Factores inmunológicos:** los factores inmunológicos no solo son un componente etiológico clave, sino que también explican los mecanismos fisiopatológicos (4).

La EM es una enfermedad autoinmune, caracterizada por una activación anómala del sistema inmunitario, provocando daños en el SNC.

En individuos genéticamente susceptibles, en esta respuesta anormal participan varios tipos de células.

Los **linfocitos T autorreactivos** se activan en los ganglios linfáticos periféricos y migran al SNC a través de la barrera hematoencefálica. Para atravesarla, estas células usan proteínas de adhesión como la integrina $\alpha 4 \beta 1$ para unirse a los vasos del cerebro. Además, producen enzimas llamadas metaloproteinasas (MMP) que degradan la matriz extracelular de la barrera, permitiendo su entrada al cerebro y médula espinal. Una vez dentro, los linfocitos T reconocen proteínas de la mielina como extrañas, desencadenando una respuesta inflamatoria contra los oligodendrocitos y los axones. Como consecuencia, se produce desmielinización, daño axonal y pérdida sináptica, interrumpiendo así la conducción nerviosa y generando los síntomas clínicos característicos de la enfermedad.

Los linfocitos B también contribuyen significativamente en el daño. Producen anticuerpos contra componentes de la mielina y liberan citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IFN- γ e IL-17, que amplifican la inflamación y activan la microglía y los macrófagos, responsables de eliminar mielina y restos celulares.

Como resultado de esta inflamación crónica, se forman placas desmielinizantes en diferentes regiones del cerebro y la médula espinal, interrumpiendo así la conducción nerviosa. Con el tiempo, la degeneración axonal progresiva produce discapacidad neurológica irreversible, lo que explica la evolución crónica de la enfermedad (1).

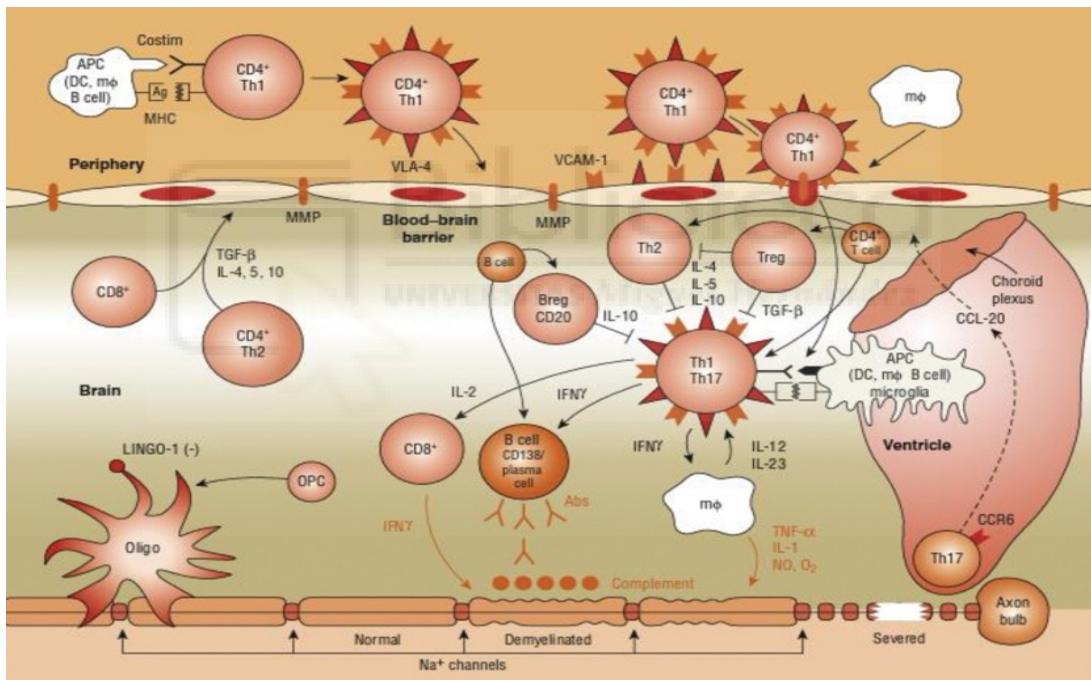


Figura 1. Teoría autoinmune de la fisiopatología de la EM (1).

3.3 Tipos de EM y sintomatología.

A lo largo de su desarrollo, la EM se puede manifestar de diferentes maneras en función del curso clínico que presente cada paciente. Esto ha llevado a establecer una clasificación basada principalmente en el patrón de aparición de los síntomas y en la progresión de la discapacidad neurológica.

Reconocer estas formas clínicas permite una mejor comprensión de su manejo terapéutico y de su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Entre los principales tipos de EM se distinguen los siguientes:

- **Esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS):** es la forma más común de la enfermedad, representando el 85% de los casos de EM (1). Se caracteriza por la aparición de brotes o recaídas imprevisibles que duran días o semanas seguidos de periodos de remisión parcial o completa que se prolongan durante meses o incluso años.
- **Esclerosis múltiple secundaria progresiva (SPMS):** este tipo siempre va precedido de RRMS en aproximadamente el 50-70% de los casos (1). Tras varios años de padecer brotes y remisiones, se produce un deterioro neurológico continuo y constante, junto con un aumento de la discapacidad.
- **Esclerosis múltiple primaria progresiva (PPMS):** representa entre el 10% y el 15% de los casos. Suele iniciarse a una edad más tardía, y la evolución varía entre individuos. Aunque no presenta recaídas, hay un empeoramiento gradual en la discapacidad con el paso del tiempo.
- **Esclerosis múltiple progresiva recurrente (PRMS):** raramente se da este tipo de EM, representando aproximadamente el 5% de los casos (1). Se caracteriza por la presencia de ataques ocasionales y un deterioro constante de la función neurológica.

Cada tipo de EM puede afectar de manera diferente la función neurológica, pero todas presentan un conjunto de síntomas característicos que inciden de distinta manera en la calidad de vida de los pacientes.

Entre los síntomas más habituales se encuentran los **neurológicos motores**, como espasticidad muscular, temblor, debilidad o pérdida de fuerza

en las extremidades, y dificultad para caminar o mantener el equilibrio, los cuales afectan la movilidad y limitan la independencia de quienes padecen la enfermedad.

También son frecuentes los **síntomas sensitivos**, incluyendo dolor neuropático, hormigueo, entumecimiento y alteraciones en la percepción del tacto, así como sensaciones de picazón o ardor en las extremidades.

El **sistema visual** suele verse afectado, presentándose pérdida de visión, diplopía o molestias oculares como algunos de los primeros signos de la enfermedad. Asimismo, se observan **síntomas cognitivos y emocionales**, como pérdida de memoria, disminución de la concentración, fatiga mental y cambios de humor, incluyendo depresión.

La EM puede generar además alteraciones en el control de esfínteres y la función sexual, manifestándose en problemas urinarios, estreñimiento o disfunción sexual (5).

Entre los síntomas generales, los pacientes pueden experimentar fatiga intensa tras esfuerzos leves, mareos o vértigo. La combinación y gravedad de esta sintomatología varía entre individuos y depende del tipo de EM que presenten, siendo más episódicos en la forma remitente-recurrente y más progresivos en los tipos más avanzados de la enfermedad.

3.4 Diagnóstico.

Actualmente no existe una prueba específica que por sí sola permita diagnosticar la EM. Por este motivo, para confirmar la enfermedad es necesario hacer una serie de pruebas, mediante un examen físico y neurológico detallado que realiza el neurólogo para valorar los síntomas que presenta el paciente. Seguidamente se pueden realizar diversas pruebas como las siguientes:

- **Resonancia magnética por imagen (RMN):** se obtiene una imagen detallada y precisa del cerebro y de la médula espinal. De esta manera, es posible detectar lesiones como consecuencia de la desmielinización.
- **Punción lumbar:** permite estudiar varios componentes del líquido cefalorraquídeo (LCR) que rodea al cerebro y a la medula espinal. Esto es muy útil para diferenciar la EM de otras patologías parecidas. Se trata de un LCR positivo cuando existe índice de IgG elevado y/o 2 o más bandas oligoclonales.
- **Potenciales evocados:** ayudan a evaluar la respuesta del sistema nervioso central tras diferentes estímulos sensoriales a través de pequeños electrodos que se colocan en la cabeza. Así se pueden detectar daños en la mielina que hayan podido pasar desapercibidos.
- **Análisis de sangre:** con esta prueba se pueden descartar enfermedades con síntomas similares a la EM (6).

Una vez realizadas las pruebas diagnósticas correspondientes, es fundamental interpretar los resultados de manera estructurada siguiendo unos criterios específicos. En este caso, los criterios de McDonald constituyen el estándar internacional para obtener un diagnóstico temprano de la EM, ya que combina la información clínica con los hallazgos radiológicos y de laboratorio.

Estos criterios se basan en demostrar dos conceptos esenciales en el diagnóstico de la enfermedad: **la diseminación en el espacio (DIS)**, la cual indica el daño que se produce en diferentes áreas del SNC. Se considera que hay una diseminación cuando la RMN muestra una o más lesiones en dos o más localizaciones, incluidas las regiones cerebrales paraventriculares, corticales/yuxtacorticales o infratentoriales, o más de dos lesiones en la médula espinal. También se incluye la afectación del nervio óptico como quinta región para el cumplimiento de DIS.

La diseminación en el tiempo (DIT) es otro concepto clave que demuestra si las lesiones han ocurrido en distintos momentos. Se pueden encontrar lesiones que captan gadolinio, lo que indicaría que son recientes (actividad inflamatoria <6 semanas). Además, una RMN posterior que muestre una nueva lesión respecto a imágenes previas indica progresión temporal.

La presencia de bandas oligoclonales en el LCR pueden sustituir la necesidad de demostrar DIT en la RMN (7).

Estos criterios son de gran importancia, ya que permiten el diagnóstico precoz de la EM. Esto conduce a una mejora en el pronóstico de los pacientes y al inicio temprano del tratamiento, retrasando la progresión de la enfermedad y reduciendo la acumulación de discapacidad.

Sin embargo, es fundamental tener en cuenta que el diagnóstico puede ser complejo. Por esta razón, realizar un seguimiento clínico y radiológico es esencial para detectar nuevos síntomas o lesiones que puedan confirmar la patología.

Recientemente, en 2024, se publicaron nuevas revisiones de estos criterios, incluyendo nuevos avances como el nervio óptico como una zona clave para demostrar la diseminación en el espacio y la incorporación de biomarcadores adicionales en el LCR, lo que ayudará a obtener diagnósticos más tempranos y precisos en el futuro (8).

3.5 Tratamiento.

Hoy en día, la EM es una enfermedad para la que no se dispone de una terapia curativa. Es por esto, por lo que el abordaje terapéutico de esta patología se estructura en torno a tres pilares fundamentales: el manejo de los brotes, el tratamiento de los síntomas y las terapias modificadoras de la enfermedad.

De esta manera, no solo se consigue controlar la inflamación aguda, sino que también se previene el daño neurológico a largo plazo y se favorece una mejor calidad de vida de los pacientes.

El **tratamiento para el manejo de los brotes o recaídas agudas** tiene como finalidad reducir la inflamación aguda y lograr resolver la recaída en el menor tiempo posible. Para ello, se recomienda como primera línea la administración con dosis elevadas de corticoides como **metilprednisolona** o **prednisona**, los cuales permiten una recuperación más rápida, sin modificar la progresión de la enfermedad.

En casos de síntomas graves refractarios a los esteroides, el **recambio plasmático** (plasmaféresis) se considera la segunda línea de tratamiento. Esto consiste en extraer el plasma de la sangre y mezclar las células sanguíneas con una solución de albúmina y se vuelve a introducir en el cuerpo, resultando beneficioso para muchos pacientes.

Además, en estos casos es fundamental el manejo del estrés, el descanso durante el brote y la rehabilitación física y cognitiva superior para restaurar o conservar las funciones esenciales de la vida diaria.

El **tratamiento sintomático** ayuda a aliviar algunos síntomas producidos por la enfermedad y dependerá en cada caso de los síntomas que presenta cada paciente. Los síntomas tratados con diferentes fármacos son la espasticidad y los espasmos, el dolor, la ataxia, la depresión, la fatiga, la alteración de la marcha, el deterioro cognitivo y los síntomas paroxísticos.

El **tratamiento modificador de la enfermedad** está destinado a reducir el número de recaídas, y en algunos casos a retrasar la progresión del daño neurológico, presenta diversos fármacos útiles para alcanzar el objetivo terapéutico.

Además, para todos los pacientes, es fundamental llevar a cabo una dieta saludable y ejercicio físico regular según sea tolerado individualmente (9).

3.6 Cannabinoides.

El sistema endocannabinoide (ECS) es una red neuromoduladora involucrada en el desarrollo del sistema nervioso central y desempeña un papel importante en el ajuste de muchos procesos cognitivos y fisiológicos. Este ECS está formado por receptores cannabinoides, cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y las proteínas que los transportan, sintetizan y degradan (10).

Los receptores cannabinoides mejor caracterizados son CB1 y CB2, los cuales se acoplan a proteínas G (GPCR) inhibitoras.

Por su parte, el CB1 está presente en diversos órganos como el hígado, el tejido adiposo o la piel entre otros, pero sobre todo destaca su presencia en el cerebro, donde regula la comunicación entre neuronas. Este receptor cuando se activa reduce la liberación de neurotransmisores y la señal entre neuronas es más débil. De esta manera, el CB1 ayuda a controlar procesos de la memoria, las emociones, el movimiento y la percepción del dolor.

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células del sistema inmune y en tejidos implicados en la respuesta inflamatoria. Al activarse se modula la liberación de sustancias inflamatorias, produciendo un control de los procesos inflamatorios y el mantenimiento de la respuesta inmune equilibrada.

Existen distintos tipos de cannabinoides, y aunque todos comparten la capacidad de interactuar con los receptores CB1 y CB2 del ECS, se diferencian entre ellos principalmente por su origen:

1. Los **endocannabinoides** son lípidos de señalización producidos por el sistema nervioso. Los más conocidos son anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG).
2. Los **fitocannabinoides** son de origen vegetal, derivados de *Cannabis sativa*, entre los que destacan el tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).
3. Otro tipo son los **cannabinoides sintéticos**, creados en el laboratorio y diseñados para imitar los efectos de los cannabinoides naturales (10).

El interés por el potencial terapéutico de los cannabinoides ha aumentado en los últimos años por su capacidad de modular diversos procesos fisiológicos. Por su interacción con el sistema endocannabinoide se consideran una opción prometedora como tratamiento de algunas enfermedades como la EM.

Las dos especies predominantes de plantas de cannabis, usadas para fines médicos son el *Cannabis indica* y *Cannabis sativa*, ambos compuestos por CBD y THC (11).

Los efectos psicótropos del THC están mediados por su acción agonista sobre el receptor CB1, siendo el componente psicoactivo más potente del cannabis. Además de sus propiedades antieméticas y analgésicas, el THC puede tener cierta actividad antiinflamatoria, lo que explica su uso en el manejo del dolor neuropático y crónico.

El CBD presenta una baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, y actúa principalmente como modulador indirecto del ECS, contrarrestando algunos efectos del THC. Este componente no es psicoactivo, pero ha demostrado tener efectos beneficiosos en algunos síntomas de la EM, como la rigidez, el malestar y la depresión.

Actualmente, diferentes fármacos cannabinoides han sido estudiados para el tratamiento sintomático de la EM: **Sativex**, compuesto en proporción 1:1 por THC y CBD, es el único cannabinoide comercializado en España para el tratamiento de la espasticidad moderada o grave en pacientes con EM que no responden a otros antiespásticos (12). Por otro lado, **Dronabinol** y **Nabilona**, ambos cannabinoides sintéticos, son efectivos para síntomas de la EM como el dolor y la espasticidad, aunque actualmente no están comercializados en España como tratamiento sintomático de la EM (11). Además, **Epidyolex**, compuesto por CBD y autorizado en España para determinadas epilepsias refractarias, también ha despertado interés por el posible efecto del cannabidiol en síntomas asociados a la EM, aunque no presenta indicación aprobada para esta enfermedad (13).

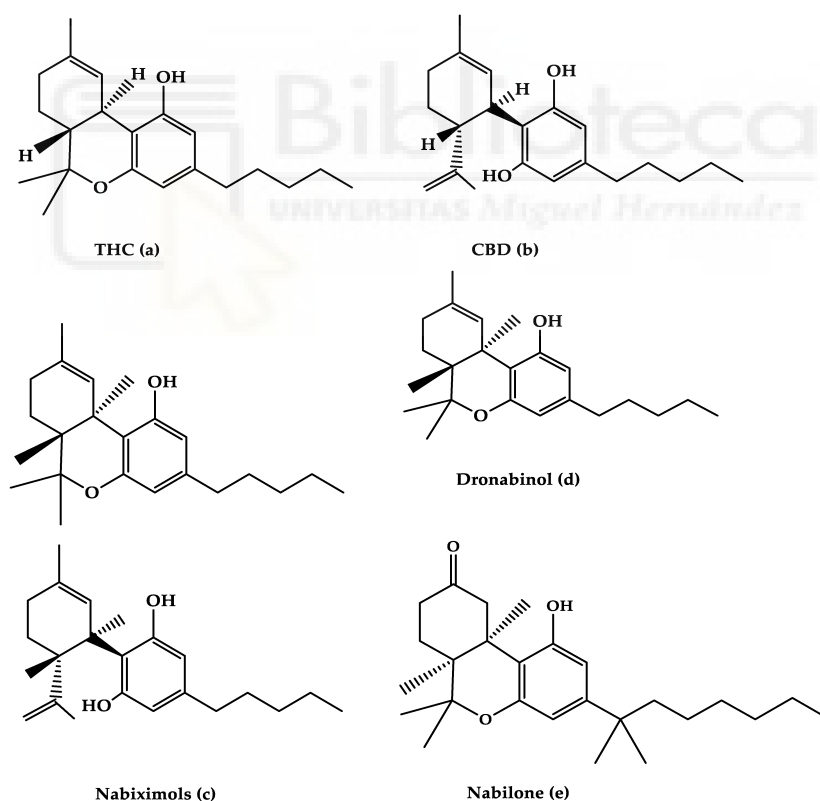


Figura 2. Estructuras moleculares de THC, CBD, Dronabinol, Nabiximols y Nabilona (11).

4. OBJETIVOS

- Objetivo general del trabajo: realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad del uso de compuestos cannabinoides en el tratamiento sintomático de la EM.
- Objetivos específicos:
 - Analizar los síntomas de la EM que podrían ser tratados con cannabinoides, como la espasticidad o el dolor neuropático.
 - Evaluar la eficacia de los cannabinoides en el manejo de estos síntomas a partir de la evidencia clínica disponible.
 - Revisar los posibles efectos adversos y la seguridad de los cannabinoides en pacientes con EM.
 - Identificar los diferentes tipos de cannabinoides utilizados con fines terapéuticos como THC, CBD y sus combinaciones.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología empleada para esta revisión bibliográfica se ha basado en la realización de una búsqueda de información enfocada en ensayos clínicos acerca del uso de cannabinoides en EM.

Se llevaron a cabo en PubMed, empleando fórmulas de búsqueda específicas. Para ello, se utilizó “DeCS” (Descriptores en Ciencias de la Salud), donde se busca la palabra clave. Tras encontrar el descriptor se comprueba su significado y se obtiene su equivalente en inglés, denominado “MeSH” (Medical Subject Heading), utilizado posteriormente para realizar la búsqueda en PubMed.

Por un lado, en el buscador de PubMed, se utilizó el término MeSH “Multiple Sclerosis” junto con “Spasticity” y “Cannabinoids” y se añadió el operador booleano “AND” con la finalidad de conectar los tres términos. Por otro lado, se llevó a cabo una segunda búsqueda empleando el término MeSH “Multiple Sclerosis” junto con “Neuropathic Pain” y “Cannabinoids”, y se añadió el operador booleano “AND” de forma similar al caso anterior. Además, se emplearon los filtros “últimos 10 años” y “ensayos clínicos”.

Se incluyeron aquellos artículos que tras la revisión de sus títulos, resúmenes y lecturas completas evaluaban el uso de cannabinoides como tratamiento sintomático de la EM. Se excluyeron artículos que no se centraban en el tema de interés y aquellos sin acceso al texto completo.

La figura 3 muestra el procedimiento seguido para la búsqueda y selección de artículos relacionados con el dolor neuropático.

La figura 4 recoge el proceso empleado al realizar la búsqueda y selección de artículos relacionados con la espasticidad.

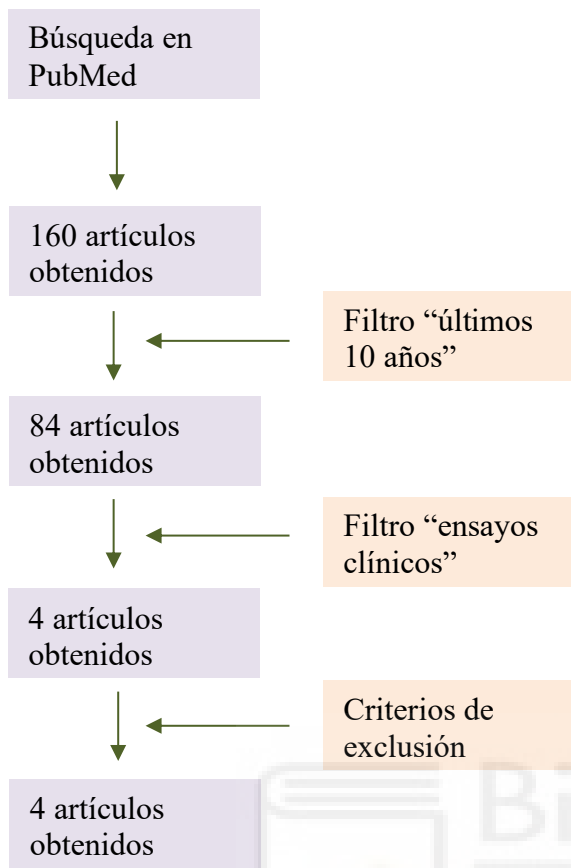


Figura 3. Esquema del diagrama de flujo seguido para la selección de las referencias bibliográficas analizadas finalmente sobre el dolor neuropático.

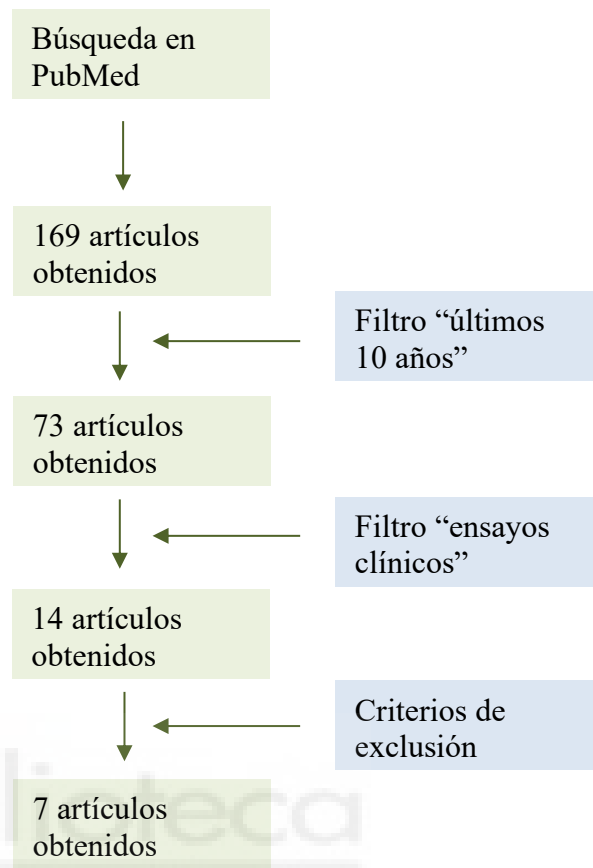


Figura 4. Esquema del diagrama de flujo seguido para la selección de las referencias bibliográficas analizadas finalmente sobre la espasticidad.

6. RESULTADOS

6.1 Espasticidad.

Entre las diferentes manifestaciones clínicas de la EM, la espasticidad destaca por su elevada prevalencia en pacientes que padecen esta enfermedad. Esta sintomatología en ocasiones resulta difícil de controlar con las opciones terapéuticas habituales. Por esta razón, en los últimos años ha aumentado el interés por buscar nuevas alternativas, como el uso de cannabinoides. Como consecuencia, diferentes ensayos clínicos han evaluado el efecto de estos compuestos como tratamiento de la espasticidad.

6.1.1 Nabiximols (Sativex).

6.1.1.1 Eficacia clínica en la espasticidad.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad del nabiximols como tratamiento de la espasticidad presente en EM.

El estudio en fase III fue realizado a 68 pacientes con resistencia al tratamiento habitual de la espasticidad. Un grupo recibió primero nabiximols seguido de placebo y otro grupo el tratamiento inverso. Cada periodo duró 21 días con una fase de titulación de dosis de 14 días y una fase de mantenimiento de 7 días.

La variable principal de eficacia fue el cambio en el tono muscular de las extremidades inferiores, evaluado como medida clínica objetiva a través de la escala Modified Ashworth Scale para miembros inferiores (MAS-LLMT-6). Los resultados obtenidos indicaban una reducción media en la puntuación MAS-LLMT-6 de -0,23 en el grupo tratado con nabiximols y de -0,26 en el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,7152$).

Respecto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes se produjeron en el 40,9% de los pacientes a los que se le administró nabiximols y un 23,1% en el grupo placebo. Los efectos más comunes fueron mareo, somnolencia y fatiga, con un bajo número de abandonos debido a estos efectos.

Por lo tanto, este estudio no demuestra una eficacia significativa de nabiximols en la reducción del tono muscular. Esto pone de manifiesto la dificultad que existe en la evaluación de la espasticidad y las limitaciones de las herramientas de medición disponibles (14).

Otro estudio realizó un análisis post hoc de dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo para evaluar la eficacia de nabiximols. Ambos se realizaron a pacientes con espasticidad moderada o grave que no respondían al tratamiento habitual.

En el primer ensayo clínico denominado GWP0604, se obtuvo una disminución media de la puntuación de NRS entre -0,36 y -0,89 y en el segundo estudio denominado SAVANT la reducción fue entre -0,52 y -1,96 puntos.

El tratamiento con nabiximols se asoció a una reducción del número diario de espasmos entre un 19% y 35% en comparación con placebo, lo que resultó ser una evidencia relevante.

En el tono muscular, evaluado mediante MAS se observó una reducción particularmente en las extremidades inferiores con una puntuación entre -0,16 y -0,37 puntos en los pacientes tratados con nabiximols. Sin embargo, los resultados no fueron uniformes en ambos estudios, ya que en el estudio GWP0604 las diferencias no fueron estadísticamente significativas y en el estudio SAVANT sí que lo fueron.

La incidencia de efectos adversos, que fueron leves o moderados, fue mayor en el grupo tratado con nabiximols que en el grupo placebo, aunque el fármaco fue bien tolerado.

Tras obtener estos resultados, se confirma que nabiximols produce una mejora significativa en pacientes con espasticidad, especialmente cuando se evalúa mediante medidas subjetivas como la escala NRS o el recuento de espasmos (15).

6.1.1.2 Beneficios reportados por pacientes.

Un estudio diseñado para evaluar los beneficios reportados por los pacientes que presentaban espasticidad y eran tratados con nabiximols, comparó si las mejoras percibidas por los pacientes superaban los cambios detectados mediante escalas objetivas tradicionales.

El ensayo clínico se realizó a pacientes con espasticidad moderada o grave y que no respondían a los tratamientos convencionales.

Los resultados obtenidos mostraron que un porcentaje significativo de los pacientes experimentó una mejoría en la espasticidad según escalas subjetivas como NRS. Esto fue clínicamente relevante, ya que fue superior a lo observado mediante las medidas objetivas como MAS.

Además, los pacientes refirieron una mejor calidad de vida, una reducción de espasmos y mayor facilidad para realizar actividades cotidianas. Esto no siempre se refleja de manera proporcional en las escalas clínicas convencionales, lo que podría significar que hay una posible discordancia entre las medidas objetivas y la experiencia real del paciente.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos fueron leves o moderados, destacando mareo, somnolencia y fatiga.

En conjunto, los resultados obtenidos en este estudio sugieren que el tratamiento con nabiximols puede proporcionar beneficios significativos desde la perspectiva del paciente, aunque estos no sean captados por escalas clínicas tradicionales. Como consecuencia resalta la importancia de incorporar nuevas medidas centradas en el paciente para la evaluación de la eficacia terapéutica (16).

6.1.1.3 Evidencia neurofisiológica.

Un estudio piloto abierto, evaluó en 15 pacientes con EM secundaria progresiva, que presentaban espasticidad, el efecto de un spray oromucoso de THC y CBD.

Los resultados obtenidos mostraron una mejora significativa en la espasticidad, con una reducción de 14 a 4 puntos en la puntuación MAS, lo que indica una reducción relevante del tono muscular ($p=0,001$). Además, se evidenció una mejora en la percepción subjetiva evaluada mediante NRS, que descendió de 7 a 4 puntos ($p=0,001$).

Sin embargo, en la capacidad de la marcha valorada con Timed 25-Foot Walk no se observaron cambios significativos.

Desde el punto de vista neurofisiológico, el índice H/M, utilizado como marcador de excitabilidad refleja espinal, y el cual está relacionado con la espasticidad, no mostró cambios significativos tras el tratamiento. Estos resultados sugieren que este parámetro no posee la sensibilidad apropiada para detectar los cambios inducidos por cannabinoides.

A diferencia del índice H/M, el CSP se plantea como un marcador más sensible y reproducible de la acción de los cannabinoides sobre las vías del dolor. No obstante, no se encontró correlación entre los cambios en CSP y la mejoría clínica del dolor. Esto podría deberse al tamaño muestral reducido o a

la complejidad de los mecanismos del dolor en pacientes que sufren esta enfermedad.

Estos resultados apoyan la eficacia de la combinación de THC-CBD en la reducción de la espasticidad. Además, sugieren que medidas neurofisiológicas como el CSP podrían constituir herramientas útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque se requieren estudios con tamaño muestral mayor y diseño controlado (17).

Otro estudio analizó la integridad estructural y funcional de la vía corticoespinal (CST) en pacientes con espasticidad y la evolución de dichos parámetros tras tratamiento con Sativex.

Se incluyeron pacientes con y sin espasticidad, realizándose evaluaciones clínicas, neurofisiológicas y de resonancia magnética (DIT), con seguimiento de 12 meses en el grupo tratado.

En el análisis basal, los pacientes con espasticidad mostraron un mayor grado de afectación de la vía corticoespinal en comparación con los pacientes que no sufrían esta sintomatología. Se observó una reducción significativa de la anisotropía fraccional (FA) en el lado más afectado 0,492 VS 0,543 ($p=0,01$), lo que indica daño microestructural del tracto.

Además, el tiempo de conducción motora central (CMCT) fue significativamente mayor en pacientes con espasticidad ($p=0,001$), lo que sugiere una alteración funcional en la transmisión en la vía piramidal.

Sin embargo, no se encontraron diferencias en el índice H/M entre grupos, ni correlaciones entre los parámetros clínicos, electrofisiológicos y de neuroimagen.

Tras 12 meses de tratamiento con Sativex, los resultados mostraron una mejora significativa medida por la escala NRS ($p=0,01$). No obstante, no se observaron cambios significativos en otras variables objetivas, lo que sugiere que el beneficio del tratamiento se percibe principalmente a nivel subjetivo.

Desde el punto de vista estructural, se detectó una disminución significativa de la FA en el lado inicialmente menos afectado tras el seguimiento ($p=0,01$), lo que podría reflejar progresión subclínica de la enfermedad.

Sin embargo, no hubo cambios significativos en el grosor cortical del área motora ni en los parámetros electrofisiológicos. Tampoco se identificaron correlaciones entre la mejora clínica y los cambios en las variables estructurales o funcionales.

Por lo tanto, el tratamiento con cannabinoides es eficaz desde el punto de vista clínico subjetivo, pero no se asocia a cambios detectables en marcadores objetivos de función o estructura neuronal (18).

6.1.1.4 Sativex en rehabilitación robótica.

Un estudio analizó Sativex (nabiximols) como terapia adyuvante en la rehabilitación robótica de los miembros superiores en 20 pacientes con EM y espasticidad refractaria. Un grupo recibió tratamiento con nabiximols combinado con rehabilitación robótica y otro fue el control que realizó únicamente rehabilitación.

Los resultados mostraron que el grupo tratado con cannabinoides experimentó una reducción significativa de la espasticidad según la escala MAS, y una mejora en la función motora evaluada por la escala Fugl-Meyer (FMA).

Además, el análisis cinemático mediante el sistema robótico (Arneo Spring) mostró que los pacientes que usaron nabiximols mejoraron significativamente parámetros de precisión y suavidad del movimiento, logrando una mayor eficacia en el espacio de trabajo en comparación con el inicio del estudio.

Los pacientes del grupo de tratamiento también refirieron una reducción del dolor y de la fatiga y como consecuencia una mejor calidad de vida.

Debido a esto, los resultados observados muestran que Sativex ejerce un efecto sinérgico con la rehabilitación intensiva, permitiendo a los pacientes aprovechar mejor el entrenamiento robótico, siendo la combinación de cannabinoides y tecnologías avanzadas una estrategia eficaz como tratamiento de la espasticidad en la EM (19).

6.1.1.5 Cambios en la función de las extremidades superiores.

Un estudio investigó el impacto de un tratamiento de cuatro semanas con Sativex en la funcionalidad de las extremidades superiores de 13 pacientes con EM, que presentaban espasticidad moderada-grave.

Los resultados obtenidos mostraron una reducción estadísticamente significativa de la severidad de la espasticidad, evaluada a través de la escala NRS, la cual descendió de 6,3 a 4,2 puntos tras el tratamiento.

En cuanto a las pruebas de destreza manual, se observó una mejora significativa en la prueba de los nueve agujeros (9HPT), donde se redujo el tiempo de ejecución en aproximadamente un 10%.

Por otro lado, aunque en la prueba del número de bloques transferidos en el Box and Block Test (BBT) aumentó, el cambio no fue estadísticamente significativo ($p=0,058$).

Uno de los datos más novedosos del estudio fue el análisis cinemático de la tarea funcional “mano a la boca”, el cual demostró que, tras la administración de nabiximols, el movimiento se volvió significativamente más rápido, pasando de 1,83 segundos a 1,69.

Estos resultados sugieren que el tratamiento con cannabinoides no solo mejora la percepción subjetiva de los síntomas, sino que también produce beneficios en la función motora de los miembros superiores, facilitando la ejecución de tareas esenciales de la vida cotidiana (20).

6.2 Dolor neuropático.

El dolor neuropático asociado a EM es una de las complicaciones más frecuentes y limitantes de la enfermedad, la cual a menudo no responde adecuadamente a las terapias convencionales. Como resultado, el interés por el uso de cannabinoides como estrategia terapéutica en el manejo de esta sintomatología ha aumentado en los últimos años.

Para evaluar el efecto de esta alternativa terapéutica, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos, que permiten analizar como los cannabinoides actúan sobre el dolor neuropático.

6.2.1 Dronabinol como tratamiento prolongado del dolor neuropático.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, tenía como objetivo la evaluación de la eficacia y la seguridad del dronabinol, un derivado del tetrahidrocannabinol (THC) en pacientes con dolor neuropático central y EM. El estudio tuvo una duración inicial de 16 semanas, y una extensión posterior de seguimiento prolongado de hasta 119 semanas, en el que participaron 240 pacientes que recibieron una dosis de dronabinol variada entre 7,5 y 15 mg diarios.

En términos de eficacia, el dolor fue medido a través de la escala numérica del dolor (NRS) de 11 puntos. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes tratados con dronabinol y con placebo experimentaron una reducción del dolor. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,676$), la reducción fue clínicamente relevante en ambos grupos, con una clara superioridad en los pacientes tratados con dronabinol. Esto sugiere que, aunque el dronabinol produce una reducción sintomática del dolor, su efecto específico no supera al observado con el placebo.

En relación con la seguridad y tolerabilidad en el tratamiento prolongado se observaron efectos adversos en el 50% de los pacientes tratados con dronabinol, frente al 25,9% del grupo placebo. No obstante, la frecuencia de efectos adversos disminuyó a lo largo del tiempo, alcanzando un 26% de los pacientes. Los efectos adversos detectados fueron de leves a moderados, incluyendo mareos, alteraciones del ánimo y somnolencia, con un único caso potencial de dependencia.

Estos hallazgos sugieren que el dronabinol presenta un perfil de seguridad favorable en tratamientos prolongados, siendo una opción terapéutica viable en el manejo del dolor neuropático, especialmente cuando otras estrategias farmacológicas son ineficientes (21).

6.2.2 Formulación oral de $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (ECP002A).

Un ensayo clínico en fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de ECP002A, una formulación oral de $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC). El estudio se dividió en dos fases: una inicial con ajuste de dosis y una fase de tratamiento de 4 semanas.

Se realizó en 24 pacientes diagnosticados con EM progresiva que presentaban espasticidad y dolor neuropático moderados según la definición de

una puntuación de Ashworth mayor o igual a 2 y una puntuación de la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke entre 4,5 y 7,5 al inicio.

Respecto a la eficacia la espasticidad subjetiva medida con NRS en las semanas 0, 2 y 4, mejoró después de 2 y 4 semanas de tratamiento, siendo significativo a las 2 semanas de tratamiento. De forma similar, el dolor medido con NRS en cada visita de tratamiento mostró una mejora general en comparación con el placebo.

Asimismo, para ambos síntomas de la enfermedad se realizó un análisis post hoc en pacientes que presentaban espasticidad y dolor subjetivos al inicio del tratamiento. En este subgrupo se observó que la reducción de la espasticidad subjetiva fue significativa tras 2 semanas de tratamiento, pero no después de 4 semanas. Para el dolor se reveló un efecto general significativo del tratamiento y una reducción de 1,27 puntos.

Los efectos adversos observados más frecuentes fueron mareos, somnolencia y cambios en el estado de ánimo, incluyendo el estado eufórico, considerados en su mayoría de intensidad leve y en línea con el perfil farmacológico esperado. Además, un tercio de los pacientes tratados con ECP002A experimentaron debilidad muscular durante la fase de tratamiento, posiblemente relacionado con la reducción de la tensión muscular inducida por el fármaco.

Por lo tanto, la formulación oral de ECP002A ha demostrado producir un efecto similar sobre la espasticidad y el dolor neuropático que otras formulaciones de $\Delta 9$ -THC, lo que sugiere que podría tener un papel importante en el tratamiento sintomático de la espasticidad y el dolor neuropático (22).

6.2.3 Nabiximols (Sativex)

Un estudio llevó a cabo la evaluación de Sativex como tratamiento en el dolor neuropático en pacientes con EM.

En este caso se incluyeron 20 pacientes, los cuales recibieron nabiximols durante cuatro semanas y se midió el dolor subjetivamente mediante la escala visual analógica (VAS). Además, se incluyeron potenciales evocados por láser y estimulación magnética transcraneal para obtener medidas más objetivas de la función cortical relacionado con el procesamiento del dolor antes y después del tratamiento.

Tras cuatro semanas de tratamiento se observó una reducción del dolor, según la medida subjetiva con la escala visual analógica, donde mejoró la calidad de vida y la interferencia del dolor en actividades diarias. Además, se observó un aumento de la actividad cerebral en áreas relacionadas con el dolor y una mejora en la coordinación entre la sensación del dolor y el movimiento. Esto sugiere que los cannabinoides influyen en los circuitos neuronales implicados en la modulación central de la nocicepción.

Desde el punto de vista clínico, los resultados obtenidos muestran que nabiximols es una opción terapéutica válida para el manejo del dolor neuropático en EM, especialmente en aquellos pacientes en los que la terapia convencional no ha producido el efecto deseado. Además, las medidas objetivas en este estudio refuerzan la evidencia del beneficio del uso de cannabinoides, aunque los autores destacan la necesidad de investigaciones adicionales con tamaños muestrales mayores (23).

6.2.4 Análisis farmacocinético y farmacodinámico de cannabinoides.

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, estaba centrado específicamente en el análisis de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de una formulación oral de cannabis.

Este estudio constaba inicialmente de 134 pacientes con dolor neuropático y/o espasticidad moderado o severo, siendo el subgrupo de interés para el análisis 23 pacientes con diagnóstico de EM, de los cuales 17 eran mujeres con un rango de edad de 21 a 67 años.

Los pacientes recibieron cápsulas por vía oral que contenían THC, cannabidiol (CBD), una combinación de ambos o placebo, con dosis máximas de 22,5 mg diarios de THC y 45 mg diarios de CBD divididos en tres dosis al día.

De esta manera, se pudo observar la respuesta clínica, la absorción, la distribución, metabolismo y efecto farmacodinámico de forma individual y en combinación.

Desde el punto de vista farmacocinético, se observó que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD varían con el tiempo tras la administración y se obtuvieron datos destacables sobre la biodisponibilidad y la variabilidad interindividual. Esta información destaca por su relevancia, ya que la eficacia clínica de los cannabinoides no solo depende de su efecto analgésico o antiespástico, sino también de la absorción y el procesamiento de estos en el organismo, influyendo así en la duración y la intensidad del efecto producido.

A nivel farmacodinámico, se obtuvo información sobre como los niveles plasmáticos de THC y CBD podrían correlacionarse con cambios subjetivos en la percepción del dolor o de la espasticidad. Además, otros estudios

complementarios han sugerido que la combinación de ambos compuestos modula la señalización nociceptiva y la excitación muscular por la activación de los receptores CB1 y CB2 en el SNC. Sin embargo, la evidencia sobre los beneficios clínicos directos sigue siendo heterogénea.

Este estudio permite entender por qué algunos pacientes responden mejor o peor que otros a tratamientos con cannabinoides, y como la dosis, la formulación o la coadministración de THC y CBD pueden afectar a las respuestas terapéuticas y a los efectos adversos. Esto explica que debido a que el THC y el CBD presentan diferencias en absorción y metabolismo, la interacción entre cannabinoides puede tener implicaciones en términos de eficacia y tolerabilidad observados clínicamente.

Aunque este ensayo no se centra en demostrar eficacia clínica como objetivo principal, el análisis farmacocinético y farmacodinámico facilita la interpretación de los resultados clínicos y la optimización de estrategias terapéuticas.

De esta manera, este estudio concluye que los cannabinoides (THC y CBD) solos o en combinación administrados por vía oral, aunque presentan una farmacocinética variable entre individuos, tienen potencial terapéutico en pacientes con esta enfermedad, pero se requieren estudios adicionales específicos en la evaluación de su eficacia clínica.

En resumen, la evidencia acumulada de varios ensayos clínicos indica que la eficacia clínica de las diferentes formulaciones de cannabinoides es variable. Sin embargo, estos compuestos representan una alternativa terapéutica relevante en el manejo del dolor neuropático en EM, especialmente en casos resistentes a los tratamientos convencionales (24).

7. DISCUSIÓN

La evidencia científica disponible en los últimos años muestra cierta variabilidad sobre el uso de cannabinoides en pacientes con EM. Numerosos ensayos han evaluado distintas formulaciones de cannabinoides, pero los resultados obtenidos continúan siendo complejos debido a las diferencias metodológicas entre estudios y a la dificultad para evaluar síntomas predominantemente subjetivos.

En el caso de la espasticidad, uno de los hallazgos más relevantes observados en los diferentes ensayos clínicos analizados, es la diferencia existente entre las medidas objetivas tradicionales y la percepción subjetiva de mejoría que refieren los pacientes. Esto indica que la eficacia clínica de estos compuestos podría no verse reflejada adecuadamente mediante las medidas convencionales.

Esta discordancia podría deberse a la complejidad de la sintomatología asociada a la EM. Como consecuencia el paciente puede experimentar una percepción global de bienestar que no siempre se traduce en cambios objetivos relevantes. A causa de esto, algunos autores plantean que las escalas clásicas utilizadas para medir la espasticidad presentan una sensibilidad limitada para detectar el efecto real del tratamiento (16).

En cuanto al abordaje terapéutico, algunos cannabinoides han demostrado utilidad terapéutica como es el caso de Sativex, que es actualmente el único cannabinoide comercializado en España para el tratamiento de la espasticidad moderada o grave en pacientes con EM que no responden adecuadamente a otros tratamientos antiespásticos (12).

Otro aspecto importante es que algunos estudios sugieren una posible repercusión positiva de los cannabinoides sobre la funcionalidad motora y la realización de actividades cotidianas. La mejoría observada en determinadas pruebas indica que la reducción de la espasticidad podría facilitar la movilidad y

la calidad de vida en algunos pacientes. No obstante, estos resultados deben valorarse con cautela debido al pequeño tamaño muestral y a la corta duración de muchos estudios analizados (16) (19).

Respecto al dolor neuropático, la evidencia disponible continúa siendo más limitada y variable que en espasticidad. Aunque algunos ensayos clínicos muestran mejoría del dolor y de la calidad de vida en pacientes tratados con cannabinoides, otros estudios no encuentran diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. Esto puede deberse, en parte, a la complejidad fisiopatológica del dolor neuropático en la EM, donde intervienen múltiples mecanismos centrales y periféricos difíciles de evaluar de forma uniforme.

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos analizados también ponen de manifiesto la elevada variabilidad interindividual existente en la respuesta a cannabinoides. Factores como la absorción, metabolismo, formulación utilizada y proporción THC/CBD podrían explicar por qué algunos pacientes presentan beneficios clínicos relevantes mientras que otros muestran escasa respuesta terapéutica o peor tolerabilidad. Esta variabilidad dificulta la estandarización del tratamiento y resalta la necesidad de individualizar las pautas terapéuticas (24).

En cuanto a la seguridad, los cannabinoides presentan un perfil generalmente aceptable en los estudios analizados. Aunque la mayoría de los pacientes toleraron adecuadamente el tratamiento, la incidencia de efectos adversos fue superior en los grupos tratados con cannabinoides respecto a placebo (15) (16).

La evidencia actual no demuestra que los cannabinoides modifiquen la progresión de la EM ni ejerzan un efecto neuroprotector claramente establecido. Sin embargo, respalda principalmente su utilidad como tratamiento sintomático en pacientes seleccionados, especialmente cuando otras opciones terapéuticas no han sido eficaces.

En conjunto, los ensayos clínicos analizados sugieren que los cannabinoides pueden proporcionar beneficios clínicos moderados en pacientes con EM, especialmente en espasticidad refractaria y, en menor medida, en dolor neuropático. Sin embargo, la respuesta clínica es variable y gran parte de los beneficios observados se basan en la percepción subjetiva de los pacientes.

Además, las limitaciones metodológicas de muchos ensayos clínicos dificultan establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo. Por ello, aunque los cannabinoides representan una alternativa prometedora dentro del tratamiento sintomático de la enfermedad, todavía son necesarios estudios más amplios y homogéneos que permitan definir con mayor precisión su verdadero papel terapéutico en la EM.



8. CONCLUSIÓN

1. Los cannabinoides pueden ser útiles en pacientes con EM que presentan espasticidad y dolor neuropático. Su uso se ha asociado a una mejoría sintomática en determinados casos.
2. La respuesta a cannabinoides es variable, lo que sugiere una variabilidad individual, la cual podría estar relacionada con factores como la progresión de la enfermedad, la intensidad, los síntomas o la sensibilidad a los principios activos.
3. La eficacia de los cannabinoides se observa principalmente en medidas subjetivas de mejoría reportadas por los pacientes, sobre todo en escalas relacionadas con la percepción de la espasticidad, el dolor y la calidad de vida.
4. Los cannabinoides presentan un perfil de seguridad generalmente aceptable, con efectos adversos leves o moderados, como somnolencia, mareo o fatiga. Estas reacciones adversas rara vez conducen a la suspensión del tratamiento, aunque pueden limitar su uso en determinadas situaciones.
5. En conjunto, el uso de cannabinoides debe considerarse como opción complementaria en pacientes refractarios a terapias convencionales, siempre valorando de forma individualizada la relación beneficio-riesgo en cada caso. Sin embargo, hacen falta más estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo para corroborar su eficacia real en la modulación de la sintomatología asociada a la enfermedad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (United States)*. 23 de febrero de 2024;103(8):E37297. doi:10.1097/MD.00000000000037297 PubMed PMID: 38394496.
2. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere ÁP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol*. 1 de julio de 2019;69(1):32-8. doi:10.33588/rn.6901.2018477 PubMed PMID: 31236909.
3. Sociedad Española de Neurología. 30 de mayo de 2025: Día Mundial de la Esclerosis Múltiple [Internet]. mayo de 2025 [citado 13 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link476.pdf>
3. National Multiple Sclerosis Society. ¿Qué causa la esclerosis múltiple? [Internet]. [citado 13 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.nationalmssociety.org/es/understanding-ms/what-is-ms/what-causes-ms>
5. National Library of Medicine. Esclerosis múltiple [Internet]. 2024 [citado 13 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000737.htm>
6. Mayo Clinic. Esclerosis múltiple - Diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2024 [citado 13 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald

- criteria. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 162-73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2 PubMed PMID: 29275977.
8. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2025. p. 850-65. doi:10.1016/S1474-4422(25)00270-4 PubMed PMID: 40975101.
 9. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049 PubMed PMID: 32682869.
 10. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Elsevier Inc.; 2021. p. 607-15. doi:10.1016/j.bpsc.2020.07.016 PubMed PMID: 32980261.
 11. Stadio A Di, Haddad F, Dokmak G, Karaman R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms [Internet]. 2022. doi:10.3390/life1205
 12. Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Medical cannabis: Critical points for clinical application. *Biomedica*. 2022;42(3):450-9. doi:10.7705/biomedica.6468 PubMed PMID: 36122285.
 13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Epidyolex 100 mg/ml solución oral [Internet]. julio de 2024 [citado 23 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/>
 14. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for

Neuropathic Pain Patients. *Eur Neurol.* 1 de noviembre de 2017;78(5-6):320-9. doi:10.1159/000481089 PubMed PMID: 29073592.

15. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ 9-tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 1 de septiembre de 2018;40(9):1467-82. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.016 PubMed PMID: 28189366.
16. Bethoux FA, Farrell R, Checketts D, Sahr N, Berwaerts J, Alexander JK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of nabiximols oromucosal spray on clinical measures of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 de septiembre de 2024;89. doi:10.1016/j.msard.2024.105740 PubMed PMID: 39106541.
17. Hansen JS, Boix F, Hasselstrøm JB, Sørensen LK, Kjolby M, Gustavsen S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Clin Transl Sci.* 1 de enero de 2024;17(1). doi:10.1111/cts.13685 PubMed PMID: 38054364.
18. Bethoux FA, Farrell R, Checketts D, Sahr N, Berwaerts J, Alexander JK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of nabiximols oromucosal spray on clinical measures of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 de septiembre de 2024;89. doi:10.1016/j.msard.2024.105740 PubMed PMID: 39106541.
19. Haupts MR, Essner U, Mäurer M. Patient-reported benefits from nabiximols treatment in multiple sclerosis-related spasticity exceed conventional measures. *Neurodegener Dis Manag.* 2024;14(1):11-20. doi:10.2217/nmt-2023-0040 PubMed PMID: 38318862.

20. 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. *Mult Scler Relat Disord*. 1 de julio de 2023;75. doi:10.1016/j.msard.2023.104745 PubMed PMID: 37209500.
21. Vecchio D, Varrasi C, Virgilio E, Spagarino A, Naldi P, Cantello R. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. *Acta Neurol Scand*. 1 de octubre de 2020;142(4):333-8. doi:10.1111/ane.13313 PubMed PMID: 32632918.
22. Carotenuto A, Iodice R, Petracca M, Inglese M, Cerillo I, Cocozza S, et al. Upper motor neuron evaluation in multiple sclerosis patients treated with Sativex®. *Acta Neurol Scand*. 1 de abril de 2017;135(4):442-8. doi:10.1111/ane.12660 PubMed PMID: 27500463.
23. Russo M, Dattola V, Logiudice AL, Ciurleo R, Sessa E, Luca R De, et al. The role of sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis rationale, study design, and methodology. *Medicine (United States)*. 1 de noviembre de 2017;96(46). doi:10.1097/MD.00000000000008826 PubMed PMID: 29145345.
24. 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. *Neurological Sciences*. 1 de febrero de 2023;44(2):685-91. doi:10.1007/s10072-022-06456-3 PubMed PMID: 36260259.