



ORIGINAL

Experiencia clínica con los cannabinoides en la terapia de la espasticidad en la esclerosis múltiple[☆]

L. Lorente Fernández^{b,*}, E. Monte Boquet^b, F. Pérez-Miralles^a, I. Gil Gómez^b, M. Escutia Roig^a, I. Boscá Blasco^a, J.L. Poveda Andrés^b y B. Casanova-Estruch^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 21 de marzo de 2013; aceptado el 17 de junio de 2013

Accesible en línea el 10 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Cannabidiol;
Cannabinoides;
Delta-9-
tetrahidrocannabinol;
Efectividad;
Esclerosis múltiple;
Espasticidad

Resumen

Introducción: La espasticidad es un síntoma muy frecuente entre los pacientes con esclerosis múltiple (EM). El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y la seguridad de la combinación de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) en la práctica clínica del tratamiento de la espasticidad en EM.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo con los pacientes tratados con THC/CBD inhalado de abril del 2008 a marzo del 2012. Se recogieron variables descriptivas de paciente y tratamiento. La respuesta se evaluó mediante impresión global de respuesta terapéutica analizada por el médico.

Resultados: Cincuenta y seis pacientes iniciaron tratamiento, 6 fueron excluidos por falta de datos. Se evaluó a 50 pacientes (42% hombres), mediana de edad 47,8 años, el 38% de ellos diagnosticados de EM primaria progresiva, el 44% de EM secundaria progresiva y el 18% de EM remitente recurrente. El motivo de prescripción fue espasticidad (44%), dolor (10%) o ambos (46%). Se suspendió tratamiento en 16 pacientes por inefectividad (7 pacientes), abandono (4) y efectos adversos (5). La mediana de tiempo de exposición de los pacientes que suspendieron tratamiento fue 30 días y 174 días para los que continuaban tratamiento al final del estudio. THC/CBD fue efectivo en un 80% de pacientes, con dosis mediana de 5 (2-10) pulverizaciones/día. El perfil de efectos adversos fue: mareo (11 pacientes), somnolencia (6), debilidad muscular (7), molestias bucales (2), diarrea (3), sequedad de boca (2), visión borrosa (2), agitación (1), náuseas (1), ideas paranoides (1).

Conclusiones: THC/CBD se muestra como una buena alternativa al tratamiento habitual mejorando la espasticidad refractaria en la EM con perfil de toxicidad aceptable.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Los resultados preliminares del presente trabajo han sido presentados en forma de póster en el 57.^º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, celebrado en Bilbao del 2 al 5 de octubre del 2012.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorente.lau@gva.es (L. Lorente Fernández).

KEYWORDS

Cannabidiol;
Cannabinoids;
Delta-9-
tetrahydrocannabinol;
Effectiveness;
Multiple sclerosis;
Spasticity

Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis**Abstract**

Introduction: Spasticity is a common symptom among patients with multiple sclerosis (MS).

This study aims to assess the effectiveness and safety of the combination of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in clinical practice for the treatment of spasticity in MS.

Methods: Retrospective observational study with patients treated with inhaled THC/CBD between April 2008 and March 2012. Descriptive patient and treatment variables were collected. Therapeutic response was evaluated based on the doctor's analysis and overall impression.

Results: Of the 56 patients who started treatment with THC/CBD, 6 were excluded because of missing data. We evaluated 50 patients (42% male) with a median age 47.8 years (25.6-76.8); 38% were diagnosed with primary progressive MS, 44% with secondary progressive MS, and 18% with relapsing-remitting MS. The reason for prescribing the drug was spasticity (44%), pain (10%), or both (46%). Treatment was discontinued in 16 patients because of ineffectiveness (7 patients), withdrawal (4), and adverse effects (5). The median exposure time in patients whose treatment was discontinued was 30 days vs 174 days in those whose treatment continued at the end of the study. THC/CBD was effective in 80% of patients at a median dose of 5 (2-10) inhalations/day. The adverse event profile consisted of dizziness (11 patients), somnolence (6), muscle weakness (7), oral discomfort (2), diarrhoea (3), dry mouth (2), blurred vision (2), agitation (1), nausea (1), and paranoid ideation (1).

Conclusions: THC/CBD appears to be a good alternative to standard treatment as it improves refractory spasticity in MS and has an acceptable toxicity profile.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La espasticidad es un síntoma muy frecuente entre los pacientes con esclerosis múltiple (EM), llegando a aparecer hasta en un 85% en algún momento de su vida¹. En España, los resultados del estudio 6E, recientemente publicado, muestran que, de 2.029 pacientes con EM, 2 terceras partes presentan espasticidad, siendo entre moderada y muy grave en el 40% de los casos². Dicha espasticidad a menudo altera la calidad de vida no solo de los pacientes, sino de manera destacada también la de sus familiares y cuidadores³. Los fármacos actualmente disponibles para tratar la espasticidad y los síntomas asociados a la misma (dolor, rigidez, espasmos, etc.) suelen presentar una limitada efectividad y una mala tolerancia^{4,5}. De hecho, el uso real de estos tratamientos es bajo. En el estudio 6E, el 57% de los pacientes con espasticidad no tomaba ningún fármaco².

La utilidad terapéutica de la activación del sistema endocannabinoide ha sido demostrada en el tratamiento de trastornos motores como la espasticidad asociada a la EM, así como en el tratamiento de diferentes manifestaciones dolorosas de origen neuropático e inflamatorio^{6,7}. En los últimos años, se han producido avances en el desarrollo de fármacos extraídos de la planta *Cannabis sativa* o de moléculas sintéticas con una acción similar. En el año 2010 fue aprobada para su comercialización en España, una combinación estandarizada de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) en proporción de 1 a 1 que, administrada mediante pulverizaciones bucales, está indicada como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la EM que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos⁸. THC/CBD es un medicamento de

uso hospitalario, por lo que su dispensación se realiza en los servicios de farmacia hospitalaria.

Tal y como describe Oreja-Guevara en su reciente revisión⁹, tanto los ensayos clínicos como los estudios de extensión a más largo plazo han demostrado la eficacia de THC/CBD en la reducción de la espasticidad refractaria a otros tratamientos, con una buena tolerabilidad y seguridad. El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y el perfil de seguridad de la combinación THC/CBD en la práctica clínica real de la terapia sintomatológica de la espasticidad refractaria en la EM.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en el que se evaluaron todos los pacientes diagnosticados de EM tratados con THC/CBD en nuestro centro desde el primer tratamiento en abril del 2008 hasta marzo del 2012. Todos los pacientes que iniciaron tratamiento inhalado con THC/CBD (Sativex® solución para pulverización bucal de 2,7 mg THC/2,5 mg CBD) con espasticidad refractaria tuvieron al menos una visita con la enfermera educadora de la unidad de EM, además de llamadas telefónicas mensuales para controlar dosis y efectos secundarios. La dispensación de la medicación se realizó de forma mensual en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) del servicio de farmacia. Las variables recogidas fueron: sexo, edad, diagnóstico, motivo de prescripción, medicación concomitante, tiempo de exposición al fármaco THC/CBD, respuesta, dosis efectiva y efectos adversos. La respuesta se evaluó a partir de la impresión global de respuesta terapéutica analizada por el médico prescriptor,

como respuesta dicotómica (sí/no). Además, se realizó un análisis univariante para estudiar la relación entre respuesta al tratamiento y las variables: sexo, edad, tipo de EM, medicación concomitante, aparición de efectos adversos, dosis y tiempo de exposición a THC/CBD. El mismo análisis se realizó para estudiar la relación entre las variables anteriores con la aparición de efectos adversos.

Los datos se obtuvieron mediante revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes (Orion Clinic®) y la aplicación informática de la UFPE. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y test exacto de Fisher, según se tratara de variables categóricas o continuas, respectivamente. El programa estadístico empleado para ello fue el SPSS® versión 18.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 56 pacientes con EM iniciaron tratamiento con THC/CBD, 6 de los cuales fueron excluidos por no disponer de datos de efectividad que permitieran evaluar la respuesta. Los 50 pacientes evaluables (42% hombres) presentaban una mediana de edad de 47,8 años (25,6-76,8). El 38% de los pacientes estaban diagnosticados de EM primaria progresiva, el 44% de EM secundaria progresiva y el 18% de EM remitente recurrente. El motivo de la prescripción de THC/CBD fue espasticidad (44%), dolor (10%) o ambos (46%) refractarios a tratamiento habitual. El 52% de los pacientes recibía medicación antiespástica de forma concomitante, con una media de 2 fármacos por paciente y la siguiente distribución: baclofeno 20 pacientes, tizanidina 7, diacepam 5, gabapentina 4, carbamacepina 3, clonacepam 2, amitriptilina 2, pregabalina 1, oxcarbacepina 1 y toxina botulínica 1. Durante el periodo de estudio, se suspendió el tratamiento con THC/CBD en 16 pacientes, siendo los motivos ineffectividad ($n=7$), abandono ($n=4$) y efectos adversos ($n=5$). La mediana de tiempo de exposición de los pacientes que suspendieron el tratamiento fue de 30 días (5-263) y de 174 días (23-1422) para los que continuaban en tratamiento al final del estudio.

El tratamiento fue efectivo en el 80% de los pacientes, siendo la dosis mediana de mantenimiento óptima de 5 (2-10) pulverizaciones/día.

Un 52% de los pacientes presentó algún efecto adverso, siendo el perfil de los mismos por orden de frecuencia: mareo ($n=11$), debilidad muscular ($n=7$), somnolencia ($n=6$), diarrea ($n=3$), molestias bucales ($n=2$), sequedad de boca ($n=2$), visión borrosa ($n=2$), agitación ($n=1$), náuseas ($n=1$) e ideas paranoides ($n=1$). Los efectos adversos de los 5 pacientes que suspendieron el tratamiento fueron de gravedad leve, principalmente debilidad, mareo y molestias bucales.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la respuesta al tratamiento y sexo ($p=0,488$), la edad ($p=0,574$), el tipo de EM (0,933), la utilización de tratamientos antiespásticos concomitantes ($p=0,570$), la aparición de efectos adversos ($p=0,251$) y la dosis de THC/CBD diaria ($p=0,251$). Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de efectos adversos y sexo ($p=0,633$), la edad ($p=0,806$), el tipo de EM (0,571), la utilización de

tratamientos antiespásticos concomitantes ($p=0,598$), la dosis ($p=0,416$) y el tiempo de exposición a THC/CBD ($p=0,844$).

Discusión

El presente estudio se planteó con el objetivo de evaluar la efectividad y la seguridad de THC/CBD en la práctica clínica de la terapia sintomatológica de la espasticidad refractaria en pacientes diagnosticados de EM. Respecto al primer objetivo, cabe destacar que en nuestra serie de 50 casos la efectividad de THC/CBD fue elevada (80%). Este dato es semejante al descrito en el ensayo clínico de Novotna et al.¹⁰, en el que un 74% de pacientes fueron respondedores, teniendo en cuenta que en este estudio se consideró paciente respondedor aquel que presentó como mínimo un 30% de reducción de su espasticidad, medida con la Numeric Rating Scale (NRS), respecto a su situación basal. En la muestra de estudio, ninguna de las variables analizadas se identificó como factor influyente de respuesta terapéutica de forma estadísticamente significativa. Es cierto que el método utilizado para medir la respuesta, impresión global de respuesta terapéutica por el médico prescriptor, pudo haberse visto influido por aspectos subjetivos, tanto del médico como del propio paciente, y que en los ensayos clínicos y los estudios de extensión se utilizó la NRS¹¹ y/o la Escala de Ashworth¹². Sin embargo, la NRS no está exenta de subjetividad, puesto que es una escala completada por el propio paciente. Por otro lado, un estudio reciente demuestra que la escala de Ashworth no es un buen método para la evaluación de la espasticidad¹³. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos fueron los disponibles derivados de la práctica clínica real, donde la introducción de escalas más complejas derivaría en una importante pérdida de datos. La elevada efectividad en nuestra serie de casos respecto a la descrita en los ensayos clínicos, creemos que puede ser debida a la labor de la enfermera educadora controlando dosis y efectos adversos a lo largo del tratamiento, que pudo influir en un mejor cumplimiento y adherencia y, por lo tanto, en una mayor efectividad.

Por otro lado, el hecho de que la mediana de tiempo de exposición al fármaco en los pacientes que suspendieron tratamiento fuera de 30 días concuerda con la recomendación de uso del fármaco en ficha técnica de detener el tratamiento a las 4 semanas en pacientes no respondedores⁸. Utilizando este periodo de prueba inicial se optimizan los beneficios del fármaco puesto que permite identificar a aquellos pacientes en los que cabe predecir una respuesta favorable y sin efectos secundarios.

La dosis de mantenimiento óptima de los pacientes de nuestro estudio, 5 pulverizaciones/día, fue inferior a la descrita por Notcutt et al.¹⁴, de 8,25 pulverizaciones/día, o por Novotna et al.¹⁰, de 8,3/día. Ningún paciente superó las 12 pulverizaciones diarias, tal y como recomienda la ficha técnica del fármaco⁸. A este respecto, hay que tener en cuenta que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no pudo controlarse la medicación antiespástica concomitante y esto pudo actuar como factor de confusión, puesto que no se mantuvo estable a lo largo del estudio. De todos modos, un 48% de los pacientes no recibía medicación antiespástica

adicional, proporción inferior a la descrita en el estudio 6 E (57%).

Respecto a la seguridad, nuestra incidencia de acontecimientos adversos, 52%, fue inferior a la descrita en un análisis global, 84%, realizado con todos los pacientes de los 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados¹⁵. Sin embargo, está en concordancia con la descrita en el ensayo clínico de Novotna et al., del 53%¹⁰. Esto es debido a que en este ensayo se utilizó, al igual que en nuestro trabajo, un ajuste de aumento gradual de dosis y ello se asoció a una frecuencia inferior de efectos adversos respecto a la hallada en el resto de ensayos clínicos. El perfil de acontecimientos adversos también fue similar, siendo característica la aparición efectos dependientes de la dosis, como mareos leves o moderados las primeras semanas de tratamiento que pudieron manejarse con un correcto ajuste de dosis. Ninguno de los pacientes que suspendió tratamiento por mala tolerancia presentó efectos adversos graves. Los efectos psicotrópicos característicos asociados al consumo de cannabis como droga de abuso, al igual que en los ensayos clínicos, se observaron en muy baja frecuencia. Tampoco se observó en nuestra serie de casos riesgo de tolerancia, abuso o adicción.

En cuanto a la aparición de efectos adversos, ninguna de las variables estudiadas se identificó como factor influyente de forma estadísticamente significativa.

En conclusión, con las limitaciones propias de una pequeña y heterogénea serie de casos, pero con la ventaja de mostrar la práctica clínica habitual fuera del contexto sobreprotegido de los ensayos clínicos, la combinación THC/CBD se presenta en nuestro estudio como una buena alternativa al tratamiento habitual mejorando la espasticidad refractaria de los pacientes de EM con un perfil de toxicidad aceptable. Es necesario realizar estudios prospectivos que confirmen los resultados obtenidos y que permitan identificar marcadores de respuesta y seguridad del tratamiento con THC/CBD.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10:589–95.

- Oreja-Guevara C, González-Segura D, Vila C. Spasticity in multiple sclerosis: Results of a patient survey. *Int J Neurosci*. 2013;123:400–8.
- Donzé C, De Sèze J. Spasticity and everyday life in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168:S51–6.
- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2003;7:1–111.
- Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD001332.
- Baker D, Pryce G. The endocannabinoid system and multiple sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2326–36.
- Correa F, Mestre L, Molina-Holgado E, Arévalo-Martín A, Docagne F, Romero E, et al. The role of cannabinoid system on immune modulation: Therapeutic implications on CNS inflammation. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5:671–5.
- Ficha técnica Sativex® (delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol) [consultado 1 Feb 2013]. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72544&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Oreja-Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol*. 2012;55:421–30.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al., Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122–31.
- Anwar K, Barnes MP. A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation*. 2009;24:333–40.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67:206–7.
- Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:46–52.
- Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler*. 2012;18:219–28.
- Sastre-Garriga J, Vila C, Clissold S, Montalbán X. THC and CBD oromucosal spray (Sativex®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:627–37.