

# Revisión bibliográfica

Compendio  
de artículos  
comentados

Espasticidad  
en la esclerosis múltiple

© 2019 - Almirall.

Material editado por [Kalispera medical writing S.L.](#) para Almirall.  
Reservados todos los derechos.

Se prohíbe la reproducción total o parcial por ningún medio, electrónico o físico.

# ÍNDICE

Introducción .....	05
<b>1. Consideraciones especiales y valoración de los pacientes con esclerosis múltiple .....</b>	<b>07</b>
<b>2. Estudio transversal sobre el impacto de la espasticidad en las actividades diarias de los pacientes con esclerosis múltiple .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Medición de la espasticidad .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Manejo farmacológico de la espasticidad en la esclerosis múltiple: revisión sistemática y documento de consenso .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Tratamiento de la espasticidad resistente asociada a la esclerosis múltiple con spray oromucoso de <math>\delta</math>-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol en la práctica diaria: revisión sistemática de estudios observacionales .....</b>	<b>19</b>



## Introducción

La espasticidad es un síntoma que afecta a más del 80% de las personas con esclerosis múltiple y afecta a las actividades de la vida diaria y a la calidad de vida. Los síntomas más importantes asociados a la espasticidad son rigidez muscular, espasmos, alteraciones del sueño, disfunción urinaria, dolor, fatiga y dificultad para caminar. Cuanto más intensa es la espasticidad, más graves son los síntomas asociados a ella (como la fatiga o la disfunción urinaria) y peor la discapacidad que causa.

Su abordaje incluye evaluarla correctamente y elegir el tratamiento adecuado. Se dispone de varios fármacos, cada uno con sus indicaciones y particularidades.

Este documento hace un recorrido por la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, a través de 5 artículos que abarcan desde una visión general a aspectos más específicos de su diagnóstico y tratamiento.



# Consideraciones especiales y valoración de los pacientes con esclerosis múltiple

Autores: Maitin IB, Cruz E

## Puntos clave

- La esclerosis múltiple es un trastorno neurológico autoinmune y progresivo, que puede causar lesiones desmielinizantes en cualquier parte del sistema nervioso central.
- La espasticidad es un síntoma de la esclerosis múltiple que causa un incremento del tono muscular, hiperreflexia, espasmos y dolor. A ella se asocian síntomas como fatiga, disfunción vesical, alteraciones del sueño y problemas de movilidad.
- La espasticidad puede tener profundas repercusiones en la calidad de vida de los pacientes.
- Los objetivos del tratamiento de la espasticidad deben ser individualizados y estar claramente definidos.
- El tratamiento de la sintomatología asociada a la espasticidad puede incluir fármacos, terapia física, toxina botulínica, cannabinoides y otras modalidades terapéuticas.

## RESUMEN

La espasticidad en los pacientes con esclerosis múltiple (EM) puede tener un impacto enorme en la funcionalidad y en la calidad de vida. Si no se trata, la espasticidad puede causar dolor, espasmos, disminución funcional, contracturas, fatiga, disfunción vesical, alteraciones del sueño y problemas de movilidad. La detección temprana y la aproximación multimodal al tratamiento puede minimizar los efectos adversos de la espasticidad y la sintomatología asociada, y mejorar el bienestar de los pacientes con EM.

## COMENTARIO

La espasticidad es un síntoma incapacitante que afecta a **más del 80%** de los pacientes con EM y que puede variar significativamente a lo largo del tiempo (incluso a lo largo del día), debido a la impredecibilidad de la enfermedad. Los patrones de la espasticidad son, por tanto, cambiantes; la espasticidad puede verse restringida a un lado del cuerpo o a un miembro o, por el contrario, ser difusa.

La **prevalencia de la espasticidad** se ha estudiado con datos de los pacientes del registro del Comité Investigador de Esclerosis Múltiple de Norteamérica (NARCOMS<sup>1</sup>, en inglés). El 74% de los pacientes con EM remitente-recurrente tenían espasticidad (el 55%, leve y el 19%, moderada o intensa). El 80% de los pacientes con EM primaria progresiva tenía espasticidad (el 50%, leve y el 30%, moderada o intensa), cifra que ascendía al 90% en los pacientes con EM secundaria progresiva (el 48%, leve y el 43%, moderada o intensa). Los hombres tienen mayor riesgo de sufrir espasticidad grave, y los síntomas empeoran con la edad y la duración de la EM. Algunos **factores de riesgo** de presentar espasticidad son el dolor, las alteraciones motoras y las disfunciones urinarias.

En cuanto al **tratamiento de la espasticidad**, no todos los pacientes con espasticidad lo necesitan. Por ejemplo, este puede ser incluso contraproducente en los pacientes que se ayudan de la espasticidad para cambiar de posición o mantenerse de pie.

<sup>1</sup> Registro voluntario de diversos datos (síntomas, tratamiento, etc.) de pacientes con esclerosis múltiple, con fines investigativos.

Por otro lado, muchos pacientes no reciben el tratamiento adecuado para los síntomas relacionados con la espasticidad. Algunas causas pueden ser los efectos secundarios de los medicamentos y el desconocimiento de la medicación. En un estudio con 15 000 pacientes del NARCOMS, el 35 % expuso que la rigidez, el dolor o los espasmos (sobre todo, en los miembros inferiores) los afectaban de forma moderada o intensa. La espasticidad intensa se asoció a peor discapacidad, movilidad, disfunción urinaria y fatiga. La espasticidad dificultaba mayoritariamente el subir escaleras, el caminar y el dormir. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento para la espasticidad, pero menos de la mitad estaban satisfechos con los resultados.

El tratamiento es más exitoso cuanto más multimodal, individualizado e integrado es. El control de la progresión de la EM reduce la espasticidad, pero suele ser necesario también un tratamiento específico. Hay que tener en cuenta, además, que el interferón  $\beta$  puede empeorar la espasticidad, por lo que los pacientes pueden requerir un cambio de medicación.

A la hora de escoger un medicamento para tratar la espasticidad, se deben tener en cuenta, entre otros factores, los efectos secundarios, las comorbilidades y el patrón de la espasticidad. Los medicamentos actualmente disponibles son los siguientes:

- **Baclofeno.** Es un análogo del receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) que reduce sobre todo la espasticidad flexora. Tiene un perfil bajo de efectos adversos, pero la fatiga y la sedación pueden limitar su utilidad. En pacientes con espasticidad muy grave que no han respondido a otros tratamientos, puede administrarse intratecalmente, mediante una bomba de infusión.
- **Tizanidina.** Es un agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  del tronco encefálico y la médula espinal. Los estudios muestran que es eficaz para reducir la espasticidad, con un efecto comparable al del baclofeno. Los efectos adversos más frecuentes son la hipotensión, la sedación y la boca seca.
- **Dantroleno sódico.** Reduce la contracción muscular al inhibir la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Tiene pocos efectos sobre las funciones cognitivas, pero puede causar debilidad muscular y hepatotoxicidad.
- **Diazepam.** Puede tener efectos centrales y causar tolerancia y dependencia.
- **Cannabinoides.** Los cannabinoides han demostrado eficacia en el tratamiento de la espasticidad y el dolor asociado. El  $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC)/cannabidiol (CBD) es un spray oral efectivo en pacientes con espasticidad moderada a grave que no han respondido a otros antiespasmódicos, de acuerdo a varios estudios.

En el estudio MOVE, realizado en Alemania, se evaluó la respuesta al primer mes y al tercer mes de tratamiento, siguiendo una escala de valoración numérica. En el 74,6% de los pacientes, la media descendió desde el 6,1 hasta el 5,2 al primer mes. Al tercer mes, la media descendió un 25% respecto del inicio. Los resultados se mantuvieron a largo plazo (12 meses).

En otro estudio con la misma escala, el valor medio de la espasticidad bajó de 7,5 a 5,9; el 70,5% de los pacientes mejoró más del 20%, y el 28,5% de los pacientes mejoró más de un 30%. La media continuó descendiendo hasta 5,1 y 4,8 a los 3 y 6 meses, respectivamente.

Los efectos adversos más comunes son el aumento del apetito, la boca seca, la somnolencia y las molestias digestivas

- **Toxina botulínica.** Relaja los músculos al impedir la liberación presináptica de acetilcolina. Es efectivo para tratar la espasticidad focalizada y los efectos duran de 2 a 4 meses.

Otra opción es la **fisioterapia**, en especial, el estiramiento de los músculos para prevenir las contracturas y preservar la movilidad de las articulaciones. Otras modalidades, como la aplicación de frío, la neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS) o los masajes también son beneficiosos.

En general, el tratamiento de la espasticidad de la EM es más eficaz cuantas más opciones se manejen y más individualizado sea el tratamiento.

**Artículo original:** Maitin IB, Cruz E. Special Considerations and Assessment in Patients with Multiple Sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2018;29(3):473-481.

**Idioma original:** inglés

**Tipo de acceso:** libre

**Enlace de acceso online:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047965118307617?via%3Dihub>



# Estudio transversal sobre el impacto de la espasticidad en las actividades diarias de los pacientes con esclerosis múltiple

Autores: Bethoux F, Marrie RA

## Puntos clave

- La espasticidad afectaba al 80% de los pacientes con esclerosis múltiple encuestados en este estudio, y era más grave en las extremidades inferiores.
- Subir escaleras, caminar y dormir son las actividades más limitadas por la espasticidad.
- La mayoría de los pacientes recibían tratamiento (oral, ejercicios o rehabilitación), pero menos de la mitad estaban satisfechos con los resultados.

## RESUMEN

En este estudio, se realizó una encuesta a pacientes participantes en el registro del Comité Investigador de Esclerosis Múltiple de Norteamérica (NARCOMS). Respondieron 10 353, de los cuales más del 80% tenía espasticidad. En más del 35% de los casos, la rigidez, los espasmos o el dolor —sobre todo en las extremidades inferiores— repercutía negativamente en los pacientes de forma moderada o grave. La mayoría recibía tratamiento para la espasticidad, pero menos de la mitad de los pacientes estaba satisfecha con los resultados. Se necesitan más estudios para evaluar las repercusiones de la espasticidad y optimizar los tratamientos.

## COMENTARIO

La espasticidad es muy prevalente en las personas con esclerosis múltiple (EM). En una encuesta previa con 20 000 pacientes del NARCOMS, el 84% de los encuestados había respondido que padecía espasticidad, y la mayor gravedad se correspondía con un mayor grado de discapacidad y una menor calidad de vida. Para ampliar estos resultados y caracterizar los síntomas asociados a la espasticidad, los tratamientos y la satisfacción con ellos, se realizó una nueva encuesta.

La discapacidad asociada a la EM se evaluó mediante dos instrumentos validados: el cuestionario PDDS (*Patient Determined Disease Steps*) y la escala funcional PS (*Performance Scales*). El PDDS se enfoca, sobre todo, en la deambulación, y se correlaciona con la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) que aplica el médico. La escala PS también evalúa la discapacidad asociada a la EM; cada ítem se enfoca en una función neurológica específica: movilidad, espasticidad, fatiga, mano, visión, cognición, sensibilidad, síntomas urinarios/intestinales.

Más del 80% de los pacientes reportaron tener espasticidad, de los cuales más del 35% la calificaron como moderada o grave. A mayor espasticidad, mayor discapacidad ( $r=0,54$ ); peor movilidad ( $r=0,53$ ) y función vesical ( $r=0,46$ ); y mayor grado de fatiga ( $r=0,47$ ) y dolor ( $r=0,50$ ), medidos mediante el PDDS; la  $p$  fue  $<0,0001$  en todos los casos. Los pacientes manifestaron que la espasticidad interfería moderada o gravemente con subir escaleras (41,1%), caminar (39,7%) y dormir (34,5%).

En cuanto al tratamiento, más del 80% de los participantes había recibido alguna vez uno o más tratamientos para la espasticidad. Los medicamentos orales<sup>1</sup> eran el tratamiento más utilizado (65%),

<sup>1</sup> Los cannabinoides no estaban disponibles en Estados Unidos.

seguido de los estiramientos, los ejercicios y la fisioterapia. El fármaco más usado era el baclofeno. La combinación de dos medicamentos más usada era baclofeno + gabapentina y la de tres medicamentos, baclofeno + gabapentina + tizanidina.

Poco menos del 50% de los participantes de la encuesta estaba satisfecho o muy satisfecho con el tratamiento de la espasticidad, mientras que el 42% se mostró neutral en la valoración y el 11% estaba poco o muy poco satisfecho. La satisfacción descendía según aumentaba la gravedad de la espasticidad.

En conclusión, este estudio muestra que, a pesar del tratamiento, una parte importante de los pacientes tiene limitaciones moderadas o intensas debido a los síntomas de la espasticidad. Además, sugieren que algunas modalidades de tratamiento podrían estar infrautilizadas. Los autores indican la necesidad de estudios prospectivos con grandes cohortes de pacientes con EM, que incluyan datos reportados tanto por los profesionales como por los propios pacientes, para confirmar los resultados y examinar otros factores subyacentes.

**Artículo original:** Bethoux F, Marrie, RA. A Cross-Sectional Study of the Impact of Spasticity on Daily Activities in Multiple Sclerosis. *Patient*. 2016;9(6):537-546.

**Idioma original:** inglés

**Tipo de acceso:** suscripción

**Enlace de acceso online:** <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40271-016-0173-0>

# Medición de la espasticidad

Autores: Balci BP

## Puntos clave

- La espasticidad es la causa más común de invalidez en pacientes con esclerosis múltiple: un 80% la padece en algún momento.
- Se han desarrollado varios métodos para medir el grado de espasticidad, que pueden clasificarse en dos grupos: métodos de evaluación clínica y métodos de evaluación cuantitativa.
- La espasticidad debería valorarse mediante la evaluación clínica combinada con medidas biomecánicas y/o electrofisiológicas obtenidas de forma repetida durante los movimientos activos y funcionales.

## RESUMEN

La espasticidad es un problema grave con importantes efectos adversos en la vida diaria de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) y sus cuidadores. Los métodos que existen para medirla y evaluarla a veces están incompletos o tienen errores. En este artículo se examinan los métodos más antiguos y los más nuevos de evaluación cuantitativa de la espasticidad, y se intenta definir el método ideal.

## COMENTARIO

Aunque la espasticidad es un trastorno bien conocido, su evaluación aún presenta problemas. Se han desarrollado muchos métodos para medir el nivel de la espasticidad, que pueden ser clasificados en dos grupos: métodos de evaluación clínica y métodos de evaluación cuantitativa.

La **evaluación clínica** de la espasticidad comienza con la anamnesis detallada y la exploración física:

- **Anamnesis.** Deben evaluarse los siguientes factores: duración, frecuencia y gravedad de la espasticidad; calidad del sueño; enfermedades concomitantes; medicamentos utilizados; músculos afectados; presencia de dolor; factores desencadenantes; y si la espasticidad es beneficiosa o perjudicial para el paciente.
- **Examen físico.** Se investiga la existencia de espasmos flexores o extensores y se analiza la postura, el tono muscular y los reflejos tendinosos.

Los métodos de **evaluación cuantitativa** de la espasticidad son importantes para decidir el tratamiento y valorar la respuesta. No obstante, es una evaluación complicada que depende en gran medida de la persona que lo lleva a cabo. Los métodos disponibles son los siguientes:

- **Escalas de medición.** Existen unas catorce escalas distintas para medir la espasticidad; la más conocida es la escala de Ashworth, que gradúa el tono muscular desde 0 (normal) hasta 4 (espasticidad grave). Existe una variante, la escala de Ashworth modificada, que incluye un grado más. Estas dos escalas son las más usadas, a pesar de que no distinguen las características propias de la espasticidad de las de otras alteraciones del tono, y de que la velocidad que el evaluador imprime al estiramiento afecta a la medición.
- **Evaluación biomecánica.** Las mediciones biomecánicas miden la respuesta mecánica al movimiento usando momentos de fuerza, sensores de posición y electromiografía. Las mediciones biomecánicas se correlacionan con las mediciones clínicas y son reproducibles, estables y objetivas. Su principal limitación es que requieren de equipamiento complejo. Las dos principales técnicas usadas son el test del péndulo y el dinamómetro isocinético.

- **Evaluación electrofisiológica.** Los estudios electrofisiológicos han proporcionado un amplio conocimiento sobre la espasticidad. El método electrofisiológico más utilizado es el reflejo de Hofmann, que mide el nivel de excitabilidad de las neuronas motoras  $\alpha$  directamente relacionadas con la médula espinal. Su principal limitación es que los resultados de las mediciones no estandarizadas no son específicas de la espasticidad, por lo que los métodos electrofisiológicos se consideran complementarios y no deben usarse como método único de evaluación.
- **Métodos de evaluación de la marcha.** Para evaluar la espasticidad de los miembros inferiores, deberían analizarse todos los componentes de la disfunción motora. Hoy en día, las mediciones cinéticas y cinemáticas son más prácticas y útiles, gracias a los dispositivos portátiles y a los wearables.
- **Métodos novedosos.** Se han desarrollado como respuesta a la necesidad de encontrar formas más objetivas y prácticas de identificar y monitorizar la espasticidad más tempranamente. La **elastografía** es una nueva forma de visualizar la flexibilidad de los tejidos biológicos. Se ha demostrado que correlaciona bien con la escala de Ashworth y con la escala de valoración numérica (NRS). La **miotonometría** es una nueva técnica que permite una medición objetiva de la espasticidad cuantificando el desplazamiento muscular en respuesta a una fuerza de compresión perpendicular. Se ha propuesto como un método sensible para el uso en la práctica clínica diaria. Su principal limitación (al igual que la de la elastografía y los métodos de evaluación biomecánicos y electrofisiológicos) es la falta de personal entrenado y de equipos en los centros sanitarios.

En conclusión, la evaluación de la espasticidad debería basarse en la evaluación clínica combinada con medidas biomecánicas y/o electrofisiológicas obtenidas de forma repetida durante los movimientos activos y funcionales. El objetivo de desarrollar nuevos métodos para es obtener medidas con menos errores que puedan afectar a la interpretación de los resultados.

**Artículo original:** Balci BP. Spasticity Measurement. Arch Neuropsychiatry. 2018;55(Suppl 1):S49-S53.

**Idioma original:** inglés

**Tipo de acceso:** libre

**Enlace de acceso online:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644617>

# Manejo farmacológico de la espasticidad en la esclerosis múltiple: revisión sistemática y documento de consenso

Autores: Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg-Sørensen P, Thompson AJ, Vermersch P, Gold R, Montalban X

## Puntos clave

- La evidencia científica apoya el uso de baclofeno, tizanidina y gabapentina como fármacos de primera línea en el tratamiento de la espasticidad de la esclerosis múltiple.
- El  $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC)/cannabidiol (CBD) tiene un efecto positivo utilizado como complemento (*add-on therapy*) en los pacientes con respuesta insuficiente o con intolerancia a la primera línea.
- La toxina botulínica es de elección en los pacientes con espasticidad focalizada de los miembros inferiores.

## RESUMEN

El tratamiento de la espasticidad en los pacientes con esclerosis múltiple (EM) es un reto, debido a la complejidad clínica y la eficacia variable de los medicamentos disponibles. En esta revisión sistemática se analizan diversos ensayos clínicos y estudios observacionales, con el objetivo de asesorar sobre el mejor tratamiento disponible basado en la evidencia y el consenso de los expertos.

## COMENTARIO

Esta revisión analiza el tratamiento farmacológico de la espasticidad en la EM. En cuanto a los **medicamentos orales de acción central**, la información más importante es la siguiente:

- **Baclofeno oral.** Se incluyeron 9 ensayos aleatorizados y 1 no aleatorizado. En 7 de ellos se comparaba el baclofeno con placebo y en los otros 3, con diazepam. En 6 de los 7 ensayos en los que se comparó con placebo hubo una mejora significativa de la espasticidad en el grupo tratado con baclofeno. También mejoró la frecuencia de los espasmos y *clonus*. Los ensayos que comparaban baclofeno con diazepam no mostraron diferencias. Los efectos secundarios —como somnolencia, debilidad, parestesias y boca seca— fueron frecuentes (10%-75%), aunque menos que con el diazepam (y se toleraron mejor).
- **Tizanidina.** Se seleccionaron 13 ensayos, de acuerdo a los criterios de búsqueda: 2 evaluaron una dosis única frente a placebo y 11 evaluaron el uso a medio plazo (de 5 a 15 semanas) de la tizanidina en comparación con placebo, baclofeno o diazepam. En resumen, la tizanidina fue superior al placebo tanto a corto como a medio plazo, e igual de eficaz que el diazepam y el baclofeno. Los efectos adversos estuvieron, sobre todo, relacionados con la actividad adrenérgica  $\alpha_2$  y fueron dependientes de la dosis.
- **Diazepam.** En los estudios ha mostrado una eficacia similar a baclofeno, pero con mayor sedación. También ha mostrado una eficacia similar a dantroleno, tizanidina y ketazolam.
- **Gabapentina.** Dos estudios cumplieron los criterios de inclusión. La dosis más alta mejoró todas las variables evaluadas por el profesional y las reportadas por el paciente; la más baja disminuyó la puntuación en la escala modificada de Ashworth, pero no afectó al *clonus*, los reflejos o la respuesta a estímulos dolorosos. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia y mareo.

Basándose en la evidencia, los autores recomiendan **baclofeno, tizanidina o gabapentina** (aunque este último fármaco no tiene estudios comparativos con los otros) en monoterapia como primera opción en los pacientes con espasticidad generalizada que afecte a las actividades de la vida diaria o cause dolor. El **diazepam** sería una opción en los pacientes que no responden a la primera línea.

Los **medicamentos orales de acción periférica** son los siguientes:

- **Dantroleno.** Ha mostrado ser superior a placebo, pero la evidencia es de baja calidad. Además, su uso está restringido debido a la frecuencia de efectos adversos digestivos, debilidad, fatiga, sedación, mareo y hepatotoxicidad. Los autores del artículo recomiendan su uso solo en los pacientes que no mejoran con baclofeno, tizanidina o gabapentina, sobre todo, en los hospitalizados (debido a que la debilidad es un efecto adverso frecuente).
- **Medicamentos derivados del cannabis.** Son varios los productos farmacológicos que contienen  $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) o THC sintético (dronabinol). Se seleccionaron 8 estudios aleatorizados comparados con placebo y 1 metanálisis. Aunque no se encontraron cambios en la puntuación media de la escala de Ashworth al final del periodo de estudio, sí hubo mejorías significativas de la espasticidad, el dolor, las alteraciones del sueño y los espasmos, medidas mediante cuestionarios rellenos por el paciente.

Nabiximoles (**Sativex®**, **compuesto de THC y cannabidiol**) es un spray oromucoso que contiene THC y CBD. Un metanálisis de 3 ensayos clínicos con 666 pacientes probó su eficacia frente a placebo. Un estudio más reciente mostró también su superioridad frente a placebo usando la escala de valoración numérica de la espasticidad (NRS). La frecuencia de los espasmos y las alteraciones del sueño también mejoraron, según la escala de Barthel. En otro estudio de 5 semanas, con doble enmascaramiento, el tratamiento fracasó en el 94% de los pacientes tratados con placebo, frente al 44% de los pacientes tratados con THC/CBD (el fracaso se definió como el cese del tratamiento, el aumento de la espasticidad en un 20% o el uso de medicación adicional). El tiempo transcurrido hasta el fracaso también favoreció al THC/CBD. El efecto adverso más frecuente es el mareo.

Los autores recomiendan el uso de THC/CBD en los pacientes con respuesta insuficiente o con intolerancia a baclofeno, tizanidina o gabapentina.

Los **relajantes musculares inyectados de acción periférica** son la toxina botulínica y el fenol:

- **Toxina botulínica.** A pesar de que los ensayos clínicos en pacientes con EM son escasos, cortos y con pocos pacientes, los resultados y el buen perfil de seguridad avalan su uso local en la espasticidad focal de los miembros inferiores.
- **Inyecciones locales de fenol.** Los autores de esta revisión no encontraron ensayos clínicos aleatorizados comparativos, por lo que las fuentes de evidencia fueron de muy poca calidad. A pesar de ello, en los estudios, las inyecciones locales de fenol redujeron la espasticidad, los espasmos y el dolor en una alta proporción de pacientes, con efectos adversos escasos y transitorios. Por ello, podrían ser una alternativa a la toxina botulínica en la espasticidad focal, pero hacen falta más estudios.

En cuanto a los **fármacos intratecales**, el **baclofeno** está indicado en los casos de espasticidad grave que no responde a otros tratamientos. Debe hacerse siempre una prueba antes de poner la bomba de baclofeno intratecal definitiva, para confirmar que el fármaco es eficaz. El **fenol** intratecal se reserva para pacientes que no muestran beneficios en la prueba de baclofeno intratecal.

El artículo incluye un **algoritmo de tratamiento** y da **recomendaciones concretas** de uso de cada fármaco. En este sentido, distingue entre la espasticidad que no interfiere en las actividades de la vida diaria (y, por tanto, no es necesario tratar) y la que sí. Esta debe abordarse siempre tratando los factores agravantes —si es que se identifican; por ejemplo, dando antibióticos para la infección de orina— y, si no mejora, con otro tipo de tratamiento. Para elegir el adecuado, se distingue entre la espasticidad generalizada y la focalizada.

La **espasticidad generalizada** leve se trata con fisioterapia. Si es más intensa, además de la fisioterapia se añade un fármaco en monoterapia: baclofeno, tizanidina o gabapentina. Si no mejora, se cambia de fármaco, teniendo en cuenta también el diazepam y el dantroleno. Si aun así no mejora, se pueden combinar fármacos o añadir THC/CBD a la monoterapia. El siguiente paso si no hay mejoría es hacer una prueba de baclofeno intratecal, siempre y cuando la espasticidad afecte a los miembros inferiores. En caso de respuesta, la bomba de baclofeno puede sustituir a los fármacos que ya toma el paciente o bien añadirse a ellos. Si el paciente no responde a la prueba de baclofeno intratecal, puede administrarse fenol intratecal.

La **espasticidad focalizada de los miembros inferiores** se trata con fisioterapia asociada a toxina botulínica, repetida periódicamente si hay respuesta. En caso de que no sea efectiva, se recomiendan las inyecciones locales de fenol.

En general, se concluye que existe una discrepancia entre los estudios científicos publicados y la práctica diaria de los expertos que tratan la espasticidad. Es necesario diseñar ensayos de mayor tamaño muestral, con mejores herramientas de valoración que incorporen las capacidades funcionales y la calidad de vida del paciente, para confirmar la eficacia de los tratamientos para la espasticidad.

**Artículo original:** Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg-Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Multiple Sclerosis Journal*. 22(11):1386-1396.

**Idioma original:** inglés

**Tipo de acceso:** suscripción

**Enlace de acceso online:** [https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516643600?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=msja](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516643600?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=msja)



# Tratamiento de la espasticidad resistente asociada a la esclerosis múltiple con spray oromucoso de $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol en la práctica diaria: revisión sistemática de estudios observacionales

Autores: Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T

## Puntos clave

- El  $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol (THC/CBD) en formato de spray es un medicamento aprobado para el tratamiento de la espasticidad cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos.
- Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado eficacia en la reducción de la espasticidad y síntomas asociados.
- Se han revisado 14 publicaciones con datos de la vida real, incluidos estudios observacionales y registros, que han probado la eficacia del THC/CBD en la práctica clínica y han confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

## RESUMEN

Muchos pacientes no responden de forma satisfactoria al tratamiento clásico o sufren efectos adversos, sobre todo cuando las dosis son altas o la duración prolongada. Para estos pacientes, el spray oromucoso de THC/CBD (Sativex®) puede ser una opción terapéutica. Varios ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que el Sativex® reduce significativamente los síntomas de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple (EM), resultados que se han confirmado en estudios a largo plazo. El propósito de esta revisión sistemática fue analizar la eficacia y seguridad del THC/CBD en la vida real.

## COMENTARIO

Tras la búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre 2011 y septiembre de 2017, se escogieron 14, cuyos objetivos y resultados se detallan en la revisión. Cuatro publicaciones se basaban en datos de registros, mientras que las demás eran estudios observacionales; 11 estudios eran prospectivos y los otros 3, retrospectivos. La mayoría eran de gran calidad, excepto 3, que se consideraron de calidad media. En la mayoría, se usó la escala de valoración numérica (NRS) como método de evaluación de la espasticidad. En casi todos los estudios se reportó que los pacientes usaban medicación antiespasmódica adicional (excepto en el 20% de los pacientes de uno de los estudios, que usó THC/BCD en monoterapia, debido a intolerancia a otros medicamentos).

La mayoría de estos estudios de la vida real se diseñaron siguiendo el modelo de algunos ensayos clínicos aleatorizados hechos previamente: durante 4 semanas, todos los pacientes recibían tratamiento, con el fin de identificar aquellos que tenían una respuesta inicial (definida como una reducción de al menos el 20% de la puntuación media en la NRS). Esto se hizo así para evitar la subestimación de la eficacia en una población con una elevada proporción de pacientes que no responden a los tratamientos (esto es, pacientes con espasticidad moderada o grave que no responden adecuadamente a los antiespasmódicos convencionales —como el baclofeno y la tizanidina— o no los toleran).

La proporción de pacientes que **respondían inicialmente** osciló entre el 41,9% y el 82,9%. En el registro AIFA, que evaluó inicialmente el mayor número de pacientes, esta proporción fue del 70,5%. Los datos

a **largo plazo** mostraron que la respuesta se mantenía en el tiempo: a los 3 meses, el 35%-40% de los pacientes mostraba una reducción de la espasticidad de más del 30%, porcentaje que se mantenía a los 6 meses (43%) y 12 meses (40%). Los síntomas asociados a la espasticidad (alteraciones del sueño, espasmos, fatiga y dolor, entre otros) también mejoraron, así como la calidad de vida y las limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria (en los estudios en los que se midieron).

Entre el 30% y el 39% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a la falta de eficacia o a los efectos adversos.

Los datos sobre **seguridad** en los estudios observacionales muestran que el THC/CBD se toleró bien, sin que aparecieran efectos adversos nuevos o inesperados. La incidencia de efectos adversos varió entre el 10% y el 17%, y disminuía con el uso prolongado. Los más frecuentes afectaban al sistema nervioso central: mareo (hasta el 4%), somnolencia (1,9%) y fatiga (hasta el 2,5%). Las náuseas afectaron al 2% de los pacientes. La mayoría de estos efectos fueron leves o moderados y ocurrieron durante la fase de ajuste de la dosis. En el registro más grande, el 2,6% de los pacientes tuvieron un efecto adverso grave relacionado con el tratamiento. En el registro AIFA, la cifra fue del 0,3%.

Los **estudios de la vida real** incluidos en esta revisión apoyan el balance **beneficio-riesgo positivo** del uso a largo plazo del spray oromucoso de THC/CBD en la práctica diaria. Los hallazgos de esta revisión concuerdan con los resultados de los ensayos clínicos y muestran una reducción del valor de la NRS, así como una mejoría de los síntomas asociados a la espasticidad. El THC/CBD se toleró bien en los estudios analizados, al igual que en los ensayos clínicos, sin que aparecieran nuevas alertas en los estudios de la vida real.

En conclusión, la adición de THC/CBD es una opción terapéutica efectiva con una buena tolerabilidad y perfil de seguridad en los pacientes con espasticidad resistente (esto es, aquellos que no responden a otros fármacos o no los toleran). Una de sus grandes ventajas es que los pacientes «respondedores» pueden identificarse fácilmente en las 4 primeras semanas de tratamiento, y la dosis puede ajustarse individualmente según las necesidades del paciente.

**Artículo original:** Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2019;11:1179573519831997.

**Idioma original:** inglés

**Tipo de acceso:** libre

**Enlace de acceso online:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413425/>

Conflicto de intereses: Uno de los autores es empleado de Almirall Hermal y otro, consultor.





