

Sistema endocannabinoide y el rol del cannabis medicinal en el tratamiento de la espasticidad: una revisión narrativa

Cristian Eduardo Navarro¹ 

¹ Programa de Cannabis Medicinal, Clínica Zerenia. Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Cannabidiol;
Cannabis;
Dronabinol;
Endocannabinoides;
Espasticidad Muscular

Recibido: agosto 8 de 2022

Aceptado: noviembre 15 de 2022

Correspondencia:

Cristian Eduardo Navarro;
cristian.navarro@udea.edu.co

Cómo citar: Navarro CE. Sistema endocannabinoide y el rol del cannabis medicinal en el tratamiento de la espasticidad: una revisión narrativa. *Iatreia* [Internet]. 2024 Ene-Mar;37(1):47-62.
<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.207>



Copyright: © 2023

Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Hasta la fecha se han identificado más de 500 fitocannabinoides derivados de la planta de *Cannabis sativa*, entre los cuales los más importantes son el Δ^9 -tetra-hidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Ambas moléculas interactúan con el sistema endocannabinoide y generan un efecto terapéutico en diferentes desórdenes neurológicos, dentro de los cuales se incluye la espasticidad. El mecanismo de acción postulado considera que el THC modula la hiperexcitabilidad de la neurona motora inferior, lo que provoca una disminución en el tono muscular, mientras que el CBD genera un efecto antiinflamatorio que contribuye a reducir el dolor. El uso terapéutico de estas moléculas en sujetos con espasticidad refractaria causada por diferentes etiologías ha permitido la mejoría de síntomas como los calambres, el dolor y el insomnio, lo que a su vez ha llevado a disminuir la dosis de fármacos antiespásticos y analgésicos.

Esta revisión narrativa pretende ilustrar brevemente a la comunidad hispanohablante la fisiología del sistema endocannabinoide, la farmacología de los cannabinoides y su forma de uso, y sintetiza la información más relevante de los estudios que sugieren que estas moléculas son una potencial terapia en espasticidad refractaria.

Endocannabinoid System and the Role of Medical Cannabis in Treating Spasticity: A Narrative Review

Cristian Eduardo Navarro¹ 

¹ Medical Cannabis Program, Zerenia Clinic. Bogotá, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Cannabidiol;
Dronabinol;
Endocannabinoids;
Cannabis;
Muscle Spasticity

Received: August 8, 2022

Accepted: November 15, 2022

Correspondence:

Cristian Eduardo Navarro;
cristian.navarro@udea.edu.co

How to cite: Navarro CE. Endocannabinoid System and the Role of Medical Cannabis in Treating Spasticity: A Narrative Review. *Iatreia* [Internet]. 2024 Jan-Mar;37(1):47-62.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.207>



Copyright: © 2023

Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

To date, over 500 phytocannabinoids have been identified from the *Cannabis sativa* plant, among which Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are the most significant. Both molecules interact with the endocannabinoid system and produce therapeutic effects in various neurological disorders, including spasticity. The proposed mechanism of action suggests that THC modulates the hyperexcitability of the lower motor neuron, leading to a reduction in muscle tone, while CBD exerts an anti-inflammatory effect, aiding in pain reduction. The therapeutic application of these molecules in individuals with refractory spasticity of diverse etiologies has been shown to alleviate symptoms such as cramps, pain, and insomnia, which, in turn, has resulted in reduced doses of antispastic and analgesic drugs.

This narrative review aims to briefly enlighten the Spanish-speaking community about the physiology of the endocannabinoid system, the pharmacology of cannabinoids, their administration methods, and synthesizes the most pertinent findings from studies suggesting these molecules as potential therapies for refractory spasticity.

INTRODUCCIÓN

En el siglo XIX, el médico irlandés William Brooke O'Shaughnessy introdujo el cannabis como medicamento por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y anticonvulsivantes (1). La caracterización en 1960 de los primeros fitocannabinoides, Δ^9 -tetra-hidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), hecha por Ralph Mechoulam, sumada al aumento del uso recreativo de la planta, incentivó aún más la investigación, y en 1990 se lograron identificar los receptores humanos y más adelante los ligandos endógenos. La descripción del sistema endocannabinoide permitió documentar su relación con procesos que restauran la homeóstasis celular, lo que determina que tenga un rol potencial en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas.

Este artículo revisa brevemente la fisiología del sistema endocannabinoide, la farmacología de los cannabinoides y los estudios que sugieren que estas moléculas pueden ser una terapia potencialmente útil en la espasticidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con una búsqueda que comprendió el periodo entre enero de 1945 hasta junio de 2022. Las bases de datos utilizadas fueron Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, SciELO y LILACS. Se buscó, además, literatura gris en OpenGrey.

La estrategia de búsqueda empleó los siguientes términos MeSH: amyotrophic lateral sclerosis; cannabidiol; cannabinoids; cannabis; cerebral palsy; dronabinol; endocannabinoids; medical marijuana; multiple sclerosis; muscle spasticity; nabilone; spinal cord injuries; stroke; tetrahydrocannabinol; términos Emtree: cannabis; cannabis derivative; cannabinoid; endocannabinoids; cannabidiol; cannabidiol derivative; tetrahydrocannabinol; nabiximols; dronabinol; nabilone; spasticity; cerebrovascular accident; multiple sclerosis; amyotrophic lateral sclerosis; spinal cord disease; cerebral palsy; términos DeCS: Accidente Cerebrovascular; Cannabidiol; Cannabinoides; Cannabis; Dronabinol; Endocannabinoides; Esclerosis Amiotrófica Lateral; Esclerosis Múltiple; Espasticidad Muscular; Marihuana Medicinal; Parálisis Cerebral; Traumatismos de la Médula Espinal.

Los criterios de selección de los artículos fueron: acceso al texto completo y estudios realizados en humanos. Los criterios de exclusión fueron: publicación en un idioma diferente al inglés o español y revisiones narrativas.

RESULTADOS

El descubrimiento del sistema endocannabinoide con sus receptores y ligandos endógenos abrió el camino para el desarrollo de una nueva opción terapéutica para algunas enfermedades, especialmente las neurológicas. Se ha reconocido que los fitocannabinoides son moléculas que logran tener un efecto farmacológico, lo cual ha permitido la ejecución de estudios que han llevado a la aprobación del uso medicinal de estas moléculas en la espasticidad por esclerosis múltiple y algunos síndromes epilépticos infantiles (2). La descripción del uso del cannabis medicinal en epilepsia se omitirá debido a que supera el objetivo de la presente revisión narrativa.

Espasticidad

La espasticidad fue definida en 1990 como «un trastorno motor caracterizado por un aumento dependiente de velocidad en el reflejo de estiramiento muscular, con movimientos exagerados en los tendones, que se acompaña de hiperreflexia e hipertonia, debido a hiperexcitabilidad neuronal» (3-4). Su prevalencia varía entre el 28% y el 78%, dependiendo de la etiología (4-5). Se asocia con complicaciones como contracturas, calambres, deformidad articular, dolor e insomnio. Según The

World Health Organization Quality of Life Questionnaire (WHOQOL-BREF), la espasticidad (escala Ashworth >2) se relaciona con un mayor deterioro de la calidad de vida en los dominios de la salud física y las relaciones sociales (6). Dicho deterioro está ligado a la incontinencia urinaria y a la incapacidad para desplazarse (7-8). En consecuencia, la dependencia funcional que genera la espasticidad aumenta el gasto de recursos económicos. En Suecia, en el 2013, se determinó que un paciente con esclerosis múltiple y con espasticidad generaba un gasto anual de 114.293 EUR por año (9), mientras que en Reino Unido, para el 2015, se calculó un gasto de 33.163 GBP (10). No existen estudios desde la perspectiva del sistema de salud colombiano que evalúe este punto.

El éxito de las opciones terapéuticas dependerá del grado de espasticidad y de los demás síntomas asociados; se debe considerar la fisioterapia temprana y el uso de órtesis que ayudan a controlar las deformidades articulares y las contracturas (11). Las opciones farmacológicas son el baclofeno oral o intratecal, las benzodiacepinas, la tizanidina, la toxina botulínica y el cannabis medicinal (11-15). Dentro de las opciones quirúrgicas están el alargamiento de tendones, la neurectomía y la rizotomía dorsal selectiva (4,11). Las terapias farmacológicas son limitadas en su eficacia y efectividad porque los síntomas asociados, como el dolor, no logran ser bien controlados, además de la poca tolerancia a las dosis altas que se requiere utilizar (5). La tizanidina, el baclofeno y las benzodiacepinas generan hipersomnias, náuseas e hipotensión. La toxina botulínica tipo A es la terapia de elección en la espasticidad focal pero no generalizada (11,14-16), ya que contribuye a disminuir el dolor.

Los procedimientos invasivos, como el implante de la bomba de baclofeno intratecal, la neurectomía y la rizotomía dorsal, se reservan a casos refractarios, y es posible obtener buenos resultados (5,17), pero con riesgo de complicaciones, como fístula de líquido cefalorraquídeo, infección, sangrado e incontinencia urinaria (18). Con la bomba de baclofeno intratecal puede ocurrir oclusión del catéter y amerita rellenar el reservorio periódicamente. Teniendo en cuenta la intolerancia, la poca efectividad de las terapias orales y el riesgo de complicaciones de los procedimientos quirúrgicos, se puede plantear la terapia con cannabis medicinal como una estrategia alternativa, no solo para intervenir el trastorno primario, sino también los síntomas asociados a la espasticidad.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide cuenta con receptores acoplados a proteína G, llamados receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa abundantemente en los núcleos basales, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral frontal, cerebelo, sustancia gris periacueductal, interneuronas medulares y nociceptores periféricos. A diferencia de los receptores de opiáceos, su concentración es baja en el centro de control respiratorio. Los tejidos miocárdico, muscular, esquelético, óseo y articular también expresan CB1. Estos receptores se encuentran a nivel presináptico de neuronas excitatorias glutamatérgicas e inhibitorias gabaérgicas (19-21). El receptor activa la cascada del fosfatidilinositol 3-quinasa/akt y de la fosfolipasa C, pero también puede inducir la vía de la proteína quinasa A o inhibir a la adenilato ciclasa (20). Su activación conlleva a la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje y activa los de potasio, así modula la liberación de vesículas de glutamato y GABA (*gamma-aminobutyric acid*).

A nivel postsináptico se encuentra en interneuronas corticales, donde media su autoinhibición; en el núcleo arcuato hipotalámico controla la expresión de péptidos moduladores de apetito; en el hipocampo media la plasticidad sináptica; en la membrana externa mitocondrial inhibe la cadena transportadora de electrones; y en las células madre progenitoras modula la diferenciación a neuronas y astrocitos (22).

El receptor CB2 inhibe la activación de la adenilato ciclasa, lo cual modula la función de la MAP quinasa (mitogen-activated protein kinase), pero sin interferir en los canales de calcio dependientes

de voltaje (20-21). Se expresa preferencialmente en el sistema inmune, bazo y microglía. Tiene función inmunomoduladora en el sistema nervioso central, reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias y controla la migración celular (21,23). Se ha visto que interviene en la neurogénesis y en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Los endocannabinoides son la anandamida (etanolamida del ácido araquidónico) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), los cuales se unen con alta afinidad a sus receptores CB (2). La NAPE-PLD (N-acylphosphatidylethanolamine-specific phospholipase D-like hydrolase) cataliza la síntesis de la anandamina, y su hidrólisis la lleva a cabo la FAAH (fatty acid amide hydrolase). Por otra parte, las DAGL α y DAGL β (diacylglycerol lipase α y β) sintetizan al 2-AG, y su hidrólisis la realiza la MAGL (monoacylglycerol lipase). Se ha observado que el 2-AG es un agonista más efectivo sobre los receptores CB1 que la anandamida, pero el aumento de sus niveles puede causar una desensibilización progresiva de los CB1, lo cual genera un efecto paradójico.

Estos endocannabinoides se pueden sintetizar y metabolizar por otras enzimas, y sus efectos se pueden llevar a cabo sobre múltiples receptores como PPAR α y PPAR γ (proliferator-activated receptor- α and γ), receptores acoplados a proteína G huérfanos (GPR55, GPR119), TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), canales de calcio tipo T, canales TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8) y receptores GABA tipo A. El receptor TRPV1 está implicado en la regulación del afecto, la memoria, el apetito, el desarrollo visual y la locomoción, estimula la liberación de glutamato, modula la función del receptor AMPA e inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias. Los receptores PPAR α y PPAR γ tienen función antiinflamatoria y neuroprotectora.

Cannabinoides

Los cannabinoides se pueden dividir en tres grupos: los endocannabinoides (descritos previamente), los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos (24). En el último grupo hay agonistas CB como el HY-210, el DHM-cannabidiol, la nabilona y el dronabinol. Los dos últimos han sido estudiados en dolor y náuseas por quimioterapia (13,25-26). Dentro de los antagonistas del receptor CB1 se destaca el rimonabant, estudiado en obesidad y cesación tabáquica (27). En el grupo de los fitocannabinoides, hasta la fecha, se han descrito 545 compuestos diferentes, entre los cuales los de mayor importancia terapéutica son el THC y el CBD. El THC es casi selectivo para los receptores endocannabinoides con similar afinidad para el CB1 y el CB2 (28), mientras que el CBD modula los otros receptores ya mencionados y, por ende, su potencial terapéutico es mayor (29).

Farmacocinética de los fitocannabinoides

Absorción

Según las diferentes presentaciones del cannabis medicinal, se han descrito tiempos variables de inicio y de duración del efecto, el cual, cuando se fuma, empieza a los 3 a 10 minutos (24,30), y tiene una duración más corta en comparación con el cannabis oral en aceite. Al fumarlo, su absorción dependerá de la técnica de inhalación. Por esta vía se logra absorber apenas un 10% al 30% (31). El CBD administrado por vía oral tiene un tiempo a máxima concentración de 2,5 a 5 horas, con una vida media de 56 a 61 horas y un volumen de distribución de 20 a 42 litros (29). En cuanto al THC, el tiempo de máxima concentración es de 2 a 4 horas, su vida media es de hasta 36 horas y tiene un volumen de distribución de 10 litros. Teniendo en cuenta las propiedades lipofílicas, los cannabinoides se acumulan en el tejido graso (24), y una comida rica en grasas favorece su absorción (Tabla 1).

Tabla 1. Farmacocinética de los fitocannabinoides administrados por vía sublingual/oral

	CBD*	THC†
Tiempo a máxima concentración	2,5 a 5 horas	2 a 4 horas
Vida media	56 a 61 horas	36 horas
Volumen de distribución	20 a 42 litros	10 litros
Unión a proteínas	94%	97%
Metabolismo de primer paso	Eliminación del 85%	Eliminación del 80 - 90%
Metabolito activo	7-hidroxi-CBD	11-hidroxi-delta-9-THC
Eliminación	Poca en orina y heces	Orina 15% Heces 50%

*CBD: cannabidiol †THC: Δ^9 -tetra-hidrocannabinol

Fuente: elaboración propia

Metabolismo

El metabolismo de primer paso genera la eliminación de un 85% del CBD y entre un 80% al 90% del THC (32). Esto se lleva a cabo por medio de las enzimas del citocromo P450 CYP2C19 y CYP3A4, por lo que se prefiere la administración sublingual. Los metabolitos activos son el 7-hidroxi-CBD y el 11-hidroxi-delta-9-THC. La unión a proteínas del CBD llega a ser del 94% y la del THC del 97%. Teniendo en cuenta el metabolismo hepático, se debe considerar la interacción farmacológica con los medicamentos inductores e inhibidores enzimáticos.

Eliminación

Se ha considerado que la proporción de CBD en la orina y heces es muy baja y que esta depende de la dosis y el tipo de fórmula magistral ingerida (33). Por otro lado, sí se ha logrado determinar que la eliminación fecal y renal del THC es del 50% y 15% respectivamente (34).

Mecanismo de acción de los fitocannabinoides en la espasticidad

La espasticidad se debe a una hiperexcitabilidad de la neurona motora inferior de la médula espinal, secundaria a la pérdida de la inhibición presináptica mediada por las interneuronas gabaérgicas, cuya actividad es estimulada tanto por la misma neurona motora inferior (inhibición recíproca y recurrente) como por la neurona motora superior, la cual se proyecta a través de las vías piramidal, reticuloespinal y vestibuloespinal (4,18).

Los modelos animales señalan que el THC induce la activación del receptor CB1 a nivel presináptico en todo el sistema nervioso central (35) y disminuye la liberación de glutamato, el cual facilita la hiperexcitabilidad de la neurona motora inferior. Lo anterior está relacionado con el desarrollo de otros modelos animales, en donde el uso de antagonistas cannabinoides aumenta el tono muscular (36).

Otros estudios han confirmado que ante la ausencia genéticamente modificada del receptor CB1, la administración de cannabinoides no disminuye la espasticidad y, por otro lado, la administración de cualquier otro agonista de receptores CB diferente al THC tampoco genera mejoría (37-39). La reducción del dolor asociado a la espasticidad se debe a dos mecanismos: el primero está relacionado con la densidad de los receptores CB1 en las neuronas de la asta posterior de la médula espinal y de los nervios periféricos. En estudios con modelos de animales que presentan una densidad baja del receptor CB1 en dichas zonas no se observa una supresión de la transmisión nociceptiva luego de administrado el cannabinoide (40-41). En el segundo mecanismo intervienen las vías descendentes inhibitorias del dolor originadas en la sustancia gris periacueductal y en el bulbo ventromedial rostral,

que terminan en las neuronas de la asta posterior de la médula espinal, y generan una respuesta analgésica independiente del estímulo de opiáceos y del receptor CB1. En esta región los receptores GPR55, TRPV1 y PPAR, activados por el CBD, producen un efecto antiinflamatorio por la disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias y una menor entrada de calcio a la mitocondria (42-44). Clínicamente todo lo anterior se puede relacionar con el aumento de las señales inhibitorias intracorticales demostradas en pacientes con esclerosis múltiple tratados con nabiximol (45).

Uso y prescripción de los fitocannabinoides

Se recomienda hacer titulación lenta, iniciando con la dosis más baja según la presentación que se vaya a utilizar. Se puede comenzar con 1 mg a 2,5 mg de THC o con 2,5 mg a 5 mg de CBD cada día, y aumentar la dosis cada 3 a 5 días según la necesidad y tolerancia hasta alcanzar el control de los síntomas (44). La dosis máxima de THC es 30 a 35 mg/día (46), aunque hay individuos que toleran hasta 40 mg/día. En cuanto al CBD, no se ha establecido una dosis máxima para la mayoría de enfermedades, excepto en epilepsia (50 mg/Kg/día) (47). Para el caso del nabiximol (Sativex®), la dosis máxima es 12 *sprays*, que deben estar espaciados entre sí por un tiempo no menor a 15 minutos (46,48).

El cannabis medicinal se contraindica en la gestación y la lactancia (49), y el uso de THC se debe evitar en sujetos con antecedente de enfermedad mental y cardiopatía (46,50). Las reacciones adversas al CBD y al THC se resumen en la Tabla 2 (51).

Tabla 2. Reacciones adversas a los fitocannabinoides

CBD*	THC†
Anorexia	Xerostomía
Diarrea	Ansiedad
Insomnio	Paranoia
Somnolencia	Alucinaciones
Astenia y adinamia	Inquietud motora
Aumento de las transaminasas, bilirrubinas, creatinina	Disminución de la concentración
Fatiga	Problemas de memoria
Xerostomía	Aumento o disminución de la presión arterial
Cefalea	Aumento o disminución de la frecuencia cardiaca
Alergia	Síncope
Anemia	Síndrome de hiperemesis
	Trastorno por uso de cannabis
	Aumento de crisis epilépticas

*CBD: cannabidiol †THC: Δ^9 -tetra-hidrocannabinol

Fuente: elaboración propia

Cannabinoides como opción terapéutica

Espasticidad secundaria a esclerosis múltiple (EM)

El nabiximol (Sativex®) es un preparado de fitocannabinoides con una concentración estándar de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD por pulverización, para administrarse vía sublingual. Ha sido aprobado para el tratamiento de la espasticidad en la EM en diferentes países, entre los que se incluye Colombia (52).

El estudio CAMS (Cannabinoids in Multiple Sclerosis Study) (53-54) mostró que en 630 sujetos no hubo cambios de la espasticidad medida por la escala Ashworth, independientemente de usar dronabinol, extracto de cannabis o un placebo ($p = 0,40$) a las 15 semanas. Sin embargo, en los desenlaces reportados por los pacientes hubo mejoría de la espasticidad y del dolor en el 61% de los individuos tratados con extracto de cannabis y en el 60% en aquellos tratados con dronabinol ($p = 0,003$). El seguimiento de este estudio a 12 meses determinó una leve mejoría de la espasticidad medida por la escala Ashworth en el grupo tratado con dronabinol, con una reducción media de 1,82 puntos (IC 95% 0,53 - 3,12; $p = 0,04$).

En un estudio con 160 pacientes no se observó mejoría de la espasticidad con la escala Ashworth, pero sí con la escala visual análoga una vez los participantes fueron tratados con nabiximol vs. placebo ($p = 0,0001$) (55). En el 2007, Collin *et al.* reportaron que un 40% de los pacientes tenía una percepción de reducción mayor al 30% de la espasticidad luego de usar nabiximol ($n = 189$; $p = 0,014$), pero no hubo cambio objetivo al ser evaluada con la escala Ashworth (56). Este mismo grupo en el 2010 reportó en 337 sujetos una mejoría mayor al 30% de la espasticidad según la escala NRS (Numerical Rating Scale) a la semana 15 ($p = 0,035$) (57).

El estudio MUSEC (Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis) evaluó el efecto del THC en 279 pacientes a través de la escala CRS (Category Rating Scale). En él se documentó un OR de 2,26 a favor del THC para la espasticidad a las 12 semanas (IC 95% 1,24 - 4,13; $p = 0,004$) (58). Novotna *et al.* (59) evaluaron la efectividad del nabiximol en un grupo de 241 sujetos que había percibido mejoría mayor al 20% de la espasticidad en una etapa prealeatorización. Dicha mejoría se mantuvo a las 12 semanas en el grupo tratado vs. placebo ($p = 0,0002$).

En el estudio SAVANT (Sativex® as Add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics) 106 pacientes que tuvieron una mejoría superior al 20% de la espasticidad con el nabiximol fueron aleatorizados. De estos, el 77,4% mantuvo la mejoría con la terapia a las 12 semanas, en comparación con el grupo placebo ($p < 0,0001$). Esta mejoría fue independiente de la escala usada para evaluar la espasticidad (escala NRS o Ashworth) (60-61).

Dentro de los estudios observacionales multicéntricos, el estudio MOVE-2, con 335 pacientes, demostró que el nabiximol mejoraba la espasticidad refractaria en un 74,6% de los sujetos (62). El seguimiento a 12 meses confirmó su efectividad y tolerabilidad (63). El grupo italiano SA.FE tiene el registro más grande de pacientes que han usado nabiximol, con 1615 sujetos, de los cuales el 70,5% lograron una mejoría mayor al 20%, con una reducción de la escala NRS del 22,6%, la cual fue significativa en el grupo con más espasticidad (OR: 1,8; IC 95% 1,3 - 2,4; $p < 0,001$) (64).

El nabiximol ha resultado ser una terapia dominante según la perspectiva de España, y costo-efectiva para Reino Unido, Alemania e Italia, con un valor de ICER por QALY (incremental cost-effectiveness ratio per quality-adjusted life-year) de 49,257 GBP, 11,214 EUR y 4,968 EUR, respectivamente (65-69).

La más reciente revisión sistemática y metaanálisis publicado por Cochrane (70) reportó que el nabiximol reduce la percepción de espasticidad en personas con EM, comparado con placebo (OR 2,51 [IC 95% 1,56 - 4,04; $I^2 = 67\%$]). Igualmente, reduce el dolor crónico (OR 4,23 [IC 95% 1,11 - 16,17]) y mejora la impresión del estado global de salud según el PGIC (patient global impression of change) (OR 1,80 [IC 95% 1,37 - 2,36; $I^2 = 0\%$]). El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido recomendó en 2019 ofrecer una prueba terapéutica de cuatro semanas con Sativex® a los pacientes con EM con espasticidad refractaria (13). Recomiendan continuar la terapia si se reducen los síntomas en un 20% según la escala NRS. El resumen de los estudios se puede ver en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos en la revisión narrativa

Autor, año (referencia)	Causa de la espasticidad	Tipo de estudio	Población (n)	Intervención	Desenlace primario
Zajicek, 2003 (53)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado	Sujetos de 18-64 años con espasticidad Ashworth >2; sin contracturas ni enfermedad mental (630)	Extracto de cannabis (THC**+CBD*) Dronabinol Placebo	Diferencia de medias en puntaje Ashworth a la semana 15. Extracto de cannabis vs. placebo 0,32 (IC 95%± -1,04 a 1,67). Dronabinol vs. placebo 0,94 (IC 95% -0,44 a 2,31).
Zajicek, 2005 (54)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado	Sujetos de 18-64 años con espasticidad Ashworth >2; sin contracturas ni enfermedad mental (630)	Extracto de cannabis (THC+CBD) Dronabinol Placebo	Reducción promedio de la escala Ashworth al mes 12. Extracto de cannabis 0,10 puntos (IC 95% -0,99 a 1,19). Dronabinol 1,82 puntos (IC 95% 0,53-3,12). Placebo -0,23 (IC 95% -1,41 a 0,94).
Wade, 2004 (55)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Sujetos con espasticidad, espasmos, síntomas vesicales, temblor o dolor; sin comorbilidades (160)	Nabiximol Placebo	Reducción del puntaje promedio en la escala visual análoga a la semana 6. Nabiximol desde 74,36 puntos (SE 11) a 48,89 puntos (SE 22). Placebo desde 74,31 puntos (SE 12,5) a 54,79 (SE 26,3).
Collin, 2007 (56)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Sujetos de >18 años con espasticidad refractaria Ashworth >2; sin comorbilidades (189)	Nabiximol Placebo	Diferencia de medias del cambio del puntaje de la escala NRS a la semana 6. Nabiximol vs. placebo -0,52 puntos (IC 95% -1,029 a -0,004; p = 0,048).
Collin, 2010 (57)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Sujetos de >18 años con espasticidad refractaria Ashworth >2; sin comorbilidades (337)	Nabiximol Placebo	Cambio en el puntaje de la escala NRS a la semana 15. Nabiximol -1,3 puntos Placebo -0,8 puntos (p = 0,035).
Zajicek, 2012 (58)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado	Sujetos de 18-64 años con espasticidad y discapacidad; sin contracturas ni enfermedad mental (279)	THC Placebo	Cambio en el puntaje de la escala CRS† a la semana 12. THC vs. placebo OR 2,26 (IC 95% 1,24 - 4,13; p = 0,004).
Novotna, 2011 (59)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado	Sujetos con espasticidad refractaria que habían percibido previamente mejoría >20% con nabiximol; sin comorbilidades (241)	Nabiximol Placebo	Diferencia de medias del cambio en el puntaje de la escala NRS a la semana 12. Nabiximol vs. placebo -0,84 puntos (IC 95% -1,29 a -0,40; p = 0,0002).
Marková, 2019 (60)	Esclerosis múltiple	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Sujetos de >18 años con espasticidad refractaria que habían percibido previamente mejoría >20% con nabiximol; sin comorbilidades (106)	Nabiximol Placebo	Proporción de sujetos con mejoría >30% en la escala NRS a la semana 12. Nabiximol 77,4% Placebo 32,1% (p < 0,0001).
Flachenecker, 2014 (62)	Esclerosis múltiple	Estudio prospectivo observacional de no intervención	Sujetos con espasticidad refractaria en terapia con nabiximol (335)	Nabiximol	Proporción de sujetos con mejoría en la escala NRS. 74,6% al mes 1. 55,3% al mes 3.

Cambiar por: Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos en la revisión narrativa (cont.)

Autor, año (referencia)	Causa de la espasticidad	Tipo de estudio	Población (n)	Intervención	Desenlace primario
Patti, 2016 (64)	Esclerosis múltiple	Estudio prospectivo observacional de no intervención	Sujetos de >18 años con espasticidad refractaria en terapia con nabiximol (1615)	Nabiximol	Proporción de sujetos con mejoría >20% en la escala NRS 70,5% al mes 1.
Riva, 2019 (71)	Esclerosis lateral amiotrófica	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Sujetos de 18-80 años con espasticidad refractaria en al menos 2 grupos musculares (59)	Nabiximol Placebo	Diferencia de medias del cambio en el puntaje de la escala Ashworth a la semana 6. Nabiximol vs. placebo -0,32 (IC 95% -0,57 a -0,069; p = 0,013)
Pooyania, 2010 (72)	Trauma raquímedular	Ensayo cruzado aleatorizado doble ciego	Sujetos de 18-65 años con lesión a nivel de C5 o inferior y espasticidad moderada refractaria; sin comorbilidades (12)	Nabilona Placebo	Diferencia de medias del cambio en el puntaje de la escala Ashworth a la semana 4. Nabilona vs. placebo 0,909 (SD¶ 0,85; p = 0,003).
Fairhurst, 2020 (79)	Parálisis cerebral y trauma craneoencefálico en población infantil	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Sujetos de 8-18 años y con peso >15 Kg§, sin lesión progresiva del sistema nervioso central y espasticidad refractaria; sin antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica (72)	Nabiximol Placebo	Diferencia de medias del cambio en el puntaje de la escala NRS a la semana 12. Nabiximol vs. placebo -0,166 puntos (IC 95% -1,119 a 0,787; p = 0,7291).
Marinelli, 2022 (80)	Ataque cerebrovascular	Ensayo cruzado aleatorizado doble ciego	Sujetos de >18 años con espasticidad Ashworth 1-3, con CHA ₂ DS ₂ VASC <7; sin enfermedad mental (34)	Nabiximol Placebo	Diferencia de medianas del cambio del puntaje de la escala NRS a la semana 4. Nabiximol vs. placebo p = 0,7. Diferencia de medianas del cambio de la amplitud del reflejo de estiramiento a la semana 4. Nabiximol vs. placebo p = 0,2.

*CBD: cannabidiol †CRS: category rating scale ‡IC 95%: intervalo de confianza del 95% §Kg: kilogramos ||NRS: numerical rating scale ¶SD: standard deviation **SE: standard error ††THC: Δ⁹-tetra-hidrocannabinol
Fuente: elaboración propia

Espasticidad secundaria a esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

A la fecha hay poca evidencia acerca de la efectividad o eficacia del cannabis medicinal para el tratamiento de la espasticidad por ELA. El único estudio en fase 2 publicado hasta el momento es el estudio CANALS (the CANnabis sativa extract in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disease) (71), que tuvo un diseño aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia del nabiximol como terapia de adición en 59 pacientes durante 6 semanas. El estudio documentó una mejoría promedio de la escala Ashworth, modificada de 0,11 en el grupo de nabiximol y un deterioro promedio de 0,16 en el grupo placebo; el efecto estimado ajustado fue de -0,32 (IC 95% -0,57 a -0,069; p = 0,013). El dolor asociado a la espasticidad se redujo de forma significativa (p = 0,017).

Espasticidad secundaria a trauma raquimedular

Pooyania *et al.* (72) publicaron el que, hasta la fecha, es el único estudio aleatorizado, controlado con placebo y de diseño cruzado que evaluó la eficacia de la nabilona (dosis de 0,5 a 1 mg/día) en 12 sujetos durante 4 semanas antes y después del periodo de lavado; los investigadores documentaron disminución de la escala Ashworth en el grupo de nabilona vs. placebo (diferencia de medias 0,909; $p = 0,003$).

Se ha observado en las diferentes publicaciones, incluyendo aquellas que han reportado el uso no medicinal del cannabis (73-74), que el dolor neuropático secundario al trauma raquimedular o a la espasticidad también disminuye entre 2 a 3 puntos de la escala visual análoga con la terapia de THC o análogo (75-76).

Espasticidad secundaria a enfermedades neurodegenerativas en población infantil

Algunos estudios descriptivos que evalúan el efecto del cannabis medicinal en población infantil con espasticidad por diferentes causas tienen desenlaces que han sido reportados subjetivamente por el cuidador, sin lograr una medición objetiva y reproducible (77-78). En el 2020, Fairhurst *et al.* (79) publicaron el único estudio aleatorizado y controlado con placebo que evaluó la eficacia del nabiximol en 72 pacientes con espasticidad refractaria secundaria a parálisis cerebral y trauma craneoencefálico; a las 12 semanas no hubo diferencia en la disminución de la espasticidad medida por NRS entre los grupos ($p = 0,7291$).

Espasticidad secundaria a ataque cerebrovascular (ACV)

El estudio SativexStroke es el único ensayo cruzado, aleatorizado y doble ciego que evaluó la eficacia y seguridad del nabiximol vs. placebo en 34 pacientes durante dos periodos de cuatro semanas como terapia de adición. La diferencia de medianas del cambio en el puntaje de la escala NRS y de la amplitud del reflejo de estiramiento medido por electromiografía a la semana cuatro no fue significativa entre las intervenciones ($p = 0,7$ y $p = 0,2$ respectivamente) (80).

CONCLUSIONES

El cannabis medicinal y principalmente el nabiximol, que ha sido la presentación más estudiada, es una opción útil en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con refractariedad a las demás terapias, e incluso con intolerancia a ellas. Su ventaja principal es la de controlar otros síntomas asociados, como los calambres, el dolor y el insomnio, e incluso permite disminuir la dosis de otros fármacos antiespásticos o analgésicos como los opiáceos. La titulación lenta y gradual de la dosis permite la mitigación de los eventos adversos.

AGRADECIMIENTOS

A Laura Cuy-Chaparro, MD. PhD. por las correcciones hechas al manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Cristian Eduardo Navarro MD MSc trabajó en la Clínica Zerenia en Bogotá (Colombia), un centro de referencia especializado en terapia con cannabis medicinal propiedad de Khiron Life Science Corp®. Khiron Life Science Corp.® fabrica fórmulas magistrales a base de cannabis.

ORIGEN DE FINANCIACIÓN

Esta investigación no recibió ningún patrocinio específico de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

1. Navarrete C, García-Martín A, Rolland A, DeMesa J, Muñoz E. Cannabidiol and other cannabinoids in demyelinating diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(6):2992. <https://doi.org/10.3390/ijms22062992>
2. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2020;16(1):9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
3. Lance JW. What is spasticity? *Lancet* [Internet]. 1990;335(8689):606. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90389-m](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90389-m)
4. Sáinz-Pelayo MP, Albu S, Murillo N, Benito-Penalva J. Espasticidad en la patología neurológica. Actualización sobre mecanismos fisiopatológicos, avances en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* [Internet]. 2020;70(12):453–460. <https://doi.org/10.33588/rn.7012.2019474>
5. Nair KPS, Marsden J. The management of spasticity in adults. *BMJ* [Internet]. 2014;349:g4737. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4737>
6. Vural M, Yalcinkaya EY, Celik EC, Gunduz B, Bozan A, Erhan B. Assessment of quality of life in relation to spasticity severity and socio-demographic and clinical factors among patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2020;43(2):193–200. <https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1543093>
7. Riggins MS, Kankipati P, Oyster ML, Cooper RA, Boninger ML. The relationship between quality of life and change in mobility 1 year postinjury in individuals with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011;92(7):1027–33. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.02.010>
8. Chang FH, Wang YH, Jang Y, Wang CW. Factors associated with quality of life among people with spinal cord injury: application of the International Classification of Functioning, Disability and Health model. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2012;93(12):2264–70. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.06.008>
9. Svensson J, Borg S, Nilsson P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2014;129(1):13–20. <https://doi.org/10.1111/ane.12139>
10. Stevenson V, Gras A, Bárdos J, Broughton J. The high cost of spasticity in multiple sclerosis to individuals and society. *Mult Scler J* [Internet]. 2015;21(12):1583–92. <https://doi.org/10.1177/1352458514566416>
11. Samitier-Pastor CB, Climent-Barbera JM, Cutillas-Ruiz R, Formigo-Couceiro J, Vázquez-Doce A. Guía clínica para el tratamiento de la espasticidad: consenso y algoritmos. *Rehabilitación* [Internet]. 2022;56(3):204–14. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2021.11.004>
12. Yadav V, Bever C, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2014;82(12):1083–92. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000250>
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabis-based medicinal products. London, UK; 2019.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders. London, UK; 2014.
15. The Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. London, UK; 2018.
16. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. *Neurology* [Internet]. 2016;86(19):1818–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002560>

17. Cáceres-Jerez LE, Villa-Acuña MM, Vera-Campos JA. Bomba intratecal de baclofeno, ¿una intervención terapéutica útil y segura en pacientes con espasticidad? Presentación de casos. *Iatreia* [Internet]. 2016;29(4):478–84. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n4a09>
18. Kheder A, Nair KPS. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol*. 2012;12(5):289–98. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000155>
19. Mátyás F, Urbán GM, Watanabe M, Mackie K, Zimmer A, Freund TF, et al. Identification of the sites of 2-arachidonoylglycerol synthesis and action imply retrograde endocannabinoid signaling at both GABAergic and glutamatergic synapses in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology* [Internet]. 2008;54(1):95–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.05.028>
20. Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: role in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2010;9(5):564–73. <https://doi.org/10.2174/187152710793361568>
21. Śmiarowska M, Białecka M, Machoy-Mokrzyńska A. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. *Neurol Neurochir Pol* [Internet]. 2022;56(1):4–13. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2022.0015>
22. Prenderville JA, Kelly ÁM, Downer EJ. The role of cannabinoids in adult neurogenesis. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2015;172(16):3950–63. <https://doi.org/10.1111/bph.13186>
23. Lunn CA, Reich EP, Bober L. Targeting the CB2 receptor for immune modulation. *Expert Opin Ther Targets*. 2006;10(5):653–63. <https://doi.org/10.1517/14728222.10.5.653>
24. Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev Fac Med* [Internet]. 2015;63(3):501–10. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>
25. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;(3):CD012182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
26. Brafford MM, Glode A. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2016;8:49–55. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S81425>
27. Robinson JD, Cinciripini PM, Karam-Hage M, Aubin HJ, Dale LC, Niaura R, et al. Pooled analysis of three randomized, double-blind, placebo controlled trials with rimonabant for smoking cessation. *Addict Biol* [Internet]. 2018;23(1):291–303. <https://doi.org/10.1111/adb.12508>
28. Plancarte-Sánchez R, Mansilla-Olivares A, De los Reyes-Pacheco VA, Meneses-González F. Therapeutic applications based on cannabinoids action. *Gac México* [Internet]. 2019;155(3):1–12. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004928>
29. White CM. A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;59(7):923–34. <https://doi.org/10.1002/jcph.1387>
30. Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. *Drugs* [Internet]. 2010;70(18):2409–38. <https://doi.org/10.2165/11585260-000000000-00000>
31. Ingram G, Pearson OR. Cannabis and multiple sclerosis. *Pract Neurol* [Internet]. 2019;19(4):310–5. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002137>
32. Fiani B, Sarhadi KJ, Soula M, Zafar A, Quadri SA. Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. *Neurol Sci* [Internet]. 2020;41(11):3085–98. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04514-2>
33. Malaca S, Gottardi M, Pigliasco F, Barco S, Cafaro A, Amadori E, et al. UHPLC-MS/MS Analysis of cannabidiol and its metabolites in serum of patients with resistant epilepsy treated with CBD formulations. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021;14(7):630. <https://doi.org/10.3390/ph14070630>
34. Arias S, Leon M, Jaimes D, Bustos RH. Clinical evidence of magistral preparations based on medicinal cannabis. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021;14(2):78. <https://doi.org/10.3390/ph14020078>
35. Yoshida T, Hashimoto K, Zimmer A, Maejima T, Araishi K, Kano M. The cannabinoid CB1 receptor mediates retrograde signals for depolarization-induced suppression of inhibition in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci* [Internet]. 2002;22(5):1690–7. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-05-01690.2002>

36. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* [Internet]. 2001;15(2):300–2. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0399fje>
37. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* [Internet]. 2000;404(6773):84–7. <https://doi.org/10.1038/35003583>
38. Wilkinson JD, Whalley BJ, Baker D, Pryce G, Constanti A, Gibbons S, et al. Medicinal cannabis: is Δ^9 -tetrahydrocannabinol necessary for all its effects? *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2010;55(12):1687–94. <https://doi.org/10.1211/0022357022304>
39. Baker D, Pryce G, Jackson SJ, Bolton C, Giovannoni G. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2012;1(2):64–75. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2011.11.001>
40. Hohmann AG, Suplita RL. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J* [Internet]. 2006;8(4):E693–708. <https://doi.org/10.1208/aapsj080479>
41. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* [Internet]. 2007;10(7):870–9. <https://doi.org/10.1038/nn1916>
42. Wotherspoon G, Fox A, McIntyre P, Colley S, Bevan S, Winter J. Peripheral nerve injury induces cannabinoid receptor 2 protein expression in rat sensory neurons. *Neuroscience* [Internet]. 2005;135(1):235–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.009>
43. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* [Internet]. 2005;435(7045):1108–12. <https://doi.org/10.1038/nature03658>
44. Navarro CE. Cannabis-based magistral formulation is highly effective as an adjuvant treatment in drug-resistant focal epilepsy in adult patients: an open-label prospective cohort study. *Neurol Sci* [Internet]. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06393-1>
45. Squintani G, Donato F, Turri M, Deotto L, Teatini F, Moretto G, et al. Cortical and spinal excitability in patients with multiple sclerosis and spasticity after oromucosal cannabinoid spray. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;370:263–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.054>
46. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;49:12–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
47. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(3):270–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
48. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, Broussalis E, Hartung HP, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2012;5(5):255–66. <https://doi.org/10.1177/1756285612453972>
49. Davis E, Lee T, Weber JT, Bugden S. Cannabis use in pregnancy and breastfeeding: The pharmacist's role. *Can Pharm J* [Internet]. 2020;153(2):95–100. <https://doi.org/10.1177/1715163519893395>
50. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for treatment of MS symptoms: State of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017;18(8):1–10. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x>
51. Brown J, Winterstein A. Potential adverse drug events and drug–drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *J Clin Med* [Internet]. 2019;8(7):989. <https://doi.org/10.3390/jcm8070989>
52. Keating GM. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol oromucosal spray (Sativex®): A review in multiple sclerosis-related spasticity. *Drugs* [Internet]. 2017;77(5):563–74. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0720-6>
53. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2003;362(9395):1517–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14738-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14738-1)

54. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: Safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005;76(12):1664–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070136>
55. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler J* [Internet]. 2004;10(4):434–41. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1082oa>
56. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2007;14(3):290–6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x>
57. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* [Internet]. 2010;32(5):451–9. <https://doi.org/10.1179/016164109X12590518685660>
58. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2012;83(11):1125–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302468>
59. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011;18(9):1122–31. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>
60. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as Add-on therapy Vs further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci* [Internet]. 2019;129(2):119–28. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1481066>
61. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila-Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *Int J Neurosci* [Internet]. 2020;130(12):1199–205. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1730832>
62. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice - results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol* [Internet]. 2014;71(5–6):271–9. <https://doi.org/10.1159/000357427>
63. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *Eur Neurol* [Internet]. 2014;72(1–2):95–102. <https://doi.org/10.1159/000360285>
64. Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016;87(9):944–51. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312591>
65. Slof J, Ruiz L, Vila C. Cost-effectiveness of Sativex in multiple sclerosis spasticity: New data and application to Italy. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2015;15(3):379–91. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1025759>
66. Gras A, Broughton J. A cost-effectiveness model for the use of a cannabis-derived oromucosal spray for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2016;16(6):771–9. <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1140574>
67. Mantovani LG, Cozzolino P, Cortesi PA, Patti F. Cost-effectiveness analysis of cannabinoid oromucosal spray use for the management of spasticity in subjects with multiple sclerosis. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2020;40(4):319–26. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00895-6>
68. Herzog S, Shanahan M, Grimison P, Tran A, Wong N, Lintzeris N, et al. Systematic review of the costs and benefits of prescribed cannabis-based medicines for the management of chronic illness: Lessons from multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018;36(1):67–78. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0565-6>

69. Erku D, Shrestha S, Scuffham P. Cost-effectiveness of medicinal cannabis for management of refractory symptoms associated with chronic conditions: A systematic review of economic evaluations. *Value Heal* [Internet]. 2021;24(10):1520–30. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.1276>
70. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022;(5):1–104. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2>
71. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone YM, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(2):155–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30406-X)
72. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2010;91(5):703–7. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.12.025>
73. Andresen S, Biering-Sørensen F, Hagen E, Nielsen J, Bach F, Finnerup N. Cannabis use in persons with traumatic spinal cord injury in Denmark. *J Rehabil Med* [Internet]. 2017;49(2):152–60. <https://doi.org/10.2340/16501977-2105>
74. Stillman M, Capron M, Mallow M, Ransom T, Gustafson K, Bell A, et al. Utilization of medicinal cannabis for pain by individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases* [Internet]. 2019;5(1):66. <https://doi.org/10.1038/s41394-019-0208-6>
75. Nabata KJ, Tse EK, Nightingale TE, Lee AHX, Eng JJ, Querée M, et al. The therapeutic potential and usage patterns of cannabinoids in people with spinal cord injuries: A systematic review. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2021;19(3):402–32. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200420085712>
76. Thomas PA, Carter GT, Bombardier CH. A scoping review on the effect of cannabis on pain intensity in people with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2021;1–12. <https://doi.org/10.1080/10790268.2020.1865709>
77. Lorenz R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuro Endocrinol Lett* [Internet]. 2004;25(1–2):40–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15159680/#:~:text=THC%20effect%20reduced%20spasticity%2C%20improved,kg%20body%20weight%20a%20day>.
78. Wong S, Wilens T. Medical cannabinoids in children and adolescents: A systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2017;140(5):e20171818. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818>
79. Fairhurst C, Kumar R, Checketts D, Tayo B, Turner S. Efficacy and safety of nabiximols cannabinoid medicine for paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2020;62(9):1031–9. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14548>
80. Marinelli L, Puce L, Mori L, Leandri M, Rosa GM, Currà A, et al. Cannabinoid effect and safety in spasticity following stroke: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Front Neurol* [Internet]. 2022;13:892165. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.892165>