



Universitat Autònoma de Barcelona

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, DE TERAPÈUTICA I DE  
TOXICOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN FARMACOLOGIA

TESI DOCTORAL

**Eficacia y tolerabilidad de placebo y cannabinoides en  
esclerosis múltiple**

Memoria presentada por la licenciada en Farmacia Dña. Maria del Carmen Torres Moreno para optar al título de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona en el programa de Doctorado en Farmacología, bajo la dirección del Doctor Magí Farré Albaladejo, Catedrático de Farmacología del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Facultat de Medicina, y Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Fdo. M. Carmen Torres

Fdo. Magí Farré

Junio 2015



Departament de Farmacologia,  
de Terapèutica i de Toxicologia  
Edifici M  
08193 Bellaterra (Barcelona), Spain  
Tel. 34 93 581 19 52  
Fax. 34 93 581 29 86



Magí Farré Albaladejo, Catedràtic de Farmacologia del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

**CERTIFICA:**

Que la memòria presentada per Maria del Carmen Torres Moreno amb títol “Eficacia y tolerabilidad de placebo y cannabinoides en esclerosis múltiple”, ha estat realitzada sota la seva direcció.

La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, a 25 de Juny de 2015.

Prof. Magí Farré Albaladejo



## AGRADECIMIENTOS

Esta es, sin duda, una de las partes más importantes de esta tesis. Es aquí donde se encuentran todos los autores de este trabajo. Quiero transmitir con estas palabras mi agradecimiento a todos y cada uno de ellos.

En primer lugar, quiero agradecer y mencionar a mi director, el Catedrático Magí Farré Albaladejo. Es sin duda, la persona por la que esta tesis ha salido adelante. Hace años que nos conocemos y desde el primer momento infundió en mí el interés, el entusiasmo y el respeto que merece la investigación. Su profesionalidad y conocimientos, su dedicación y calidad personal son, sin duda, cualidades envidiables. Quiero agradecerle, aparte de haber hecho realidad este proyecto, su paciencia y confianza depositada en mí para su realización.

A José Enrique Martínez Rodríguez y Judit Tirado por su ayuda en diferentes partes de esta tesis.

A mis padres, Antonio y Encarna, por estar siempre ahí y ayudarme en todo sin poner nunca en duda la posibilidad de que este proyecto saliera finalmente adelante.

A mi hermana Silvia, porque sin ella mi vida no hubiera sido igual.

A mi prima Sonia, a quien considero otra hermana, por estar conmigo desde que nací.

A mis primos, por hacerme reír y sentir que la vida se ha de disfrutar.

A toda mi familia, porque realmente tengo que estar orgullosa de ella.

A mis amigos, por hacer que el tiempo que pasamos juntos sea especial.

A José Luis, mi marido. Persona indispensable en mi vida y sin el cual este trabajo no hubiera podido presentarse. Sólo decir que su apoyo incondicional y paciencia han hecho posible el que hoy esté escribiendo la parte final de mi tesis.

A mis hijas, Blanca y Elsa, que llegaron al mundo en medio de este recorrido y han vivido desde su primer momento mi inquietud por este trabajo. Son dos luceros en mi vida.

En fin, a todas y cada una de las personas que forman parte de mi camino y que, por supuesto, han hecho de mí la persona que soy, por lo que son, también, partícipes de esta tesis.

A los que están, y a los que colman mi recuerdo.

Gracias. Muchas gracias.



*A mis padres.*

*A mi marido.*

*A mis hijas.*





## RESUMEN

**Introducción.** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la inflamación y la destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). Se presenta sobretodo en adultos jóvenes, siendo la primera causa de discapacidad en esta población. Los cannabinoides presentan efectos analgésicos y antiespásticos estando aprobados para el tratamiento de estos síntomas.

**Objetivos.** Realizar una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que comparan cannabinoides con placebo para: 1) Evaluar la eficacia terapéutica de los cannabinoides comparados con placebo en espasticidad; dolor; calidad de vida; otros síntomas como espasmos, alteraciones urinarias u otros; y el perfil de eficacia terapéutica de los distintos cannabinoides en el tratamiento de la EM. 2) Evaluar la tolerabilidad y por ello el riesgo de eventos adversos; los abandonos por esta causa; eventos adversos como mareo/vértigo, sequedad de boca u otros; y el perfil general de tolerabilidad de los distintos cannabinoides.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE (PubMed) y la Biblioteca Cochrane Plus de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con pacientes de EM.

**Resultados.** Se incluyeron 15 estudios con los tratamientos de extracto de cannabis (*cannabis extract*, CE) oral, CE oromucoso (nabiximoles, Sativex®) y THC oral (dronabinol o nabilona). Los resultados fueron: 1) Hay diferencias significativas entre los cannabinoides como grupo y el placebo (SMD = -0.17, 95% CI [-0.26, -0.07]) con una reducción de la espasticidad y de los espasmos (SMD = -0.21, 95% CI [-0.35, -0.07]); no se encontraron diferencias significativas entre los cannabinoides como grupo y el placebo (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]) en dolor, aunque sí entre CE oral y placebo (SMD = -0.29, 95% CI [-0.53, -0.05]) y entre THC y placebo (SMD = -0.59, 95% CI [-1.16, -0.01]) con una reducción del dolor; no hay diferencias significativas entre los cannabinoides como grupo y el placebo en calidad de vida (SMD = -0.08, 95% CI [-0.18, 0.01]) ni en alteraciones urinarias (SMD = -0.12, 95% CI [-0.29, 0.04]). 2) Los cannabinoides incrementan el riesgo de padecer eventos adversos (rr = 1.76, 95% CI [1.48, 2.09]); los cannabinoides incrementan el riesgo de abandono por eventos adversos (rr = 2.28, 95% CI [1.52, 3.41]).

**Conclusiones.** Los resultados sugieren una limitada eficacia de los cannabinoides para el tratamiento de la espasticidad y el dolor.

**DESCRIPTORES.** Revisión sistemática, metaanálisis, esclerosis múltiple, sistema nervioso central, cannabis, cannabinoides, tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol.

## RESUM

**Introducció.** L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia neurodegenerativa caracteritzada per la inflamació i la destrucció de la mielina al sistema nerviós central (SNC). Es presenta principalment en adults joves, considerant-se la primera causa de discapacitat en aquesta població. Els cannabinoides presenten efectes analgèsics i antiespàstics; i estan aprovats pel tractament d'aquests símptomes.

**Objectius.** Realitzar una revisió sistemàtica i metaanàlisi dels estudis clínics aleatoritzats que comparen cannabinoides amb placebo per: 1) Avaluar l'eficàcia terapèutica dels cannabinoides comparats amb placebo en espasticitat; dolor; qualitat de vida; altres símptomes com espasmes, alteracions urinàries i altres; i si l'eficàcia terapèutica dels diferents cannabinoides en el tractament de l'esclerosi múltiple és diferent. 2) Avaluar la tolerabilitat i per tant el risc d'esdeveniments adversos, els abandonaments per aquesta causa; esdeveniments adversos com mareig/vertigen, sequedat de boca o altres; i el perfil de tolerabilitat dels diferents cannabinoides.

**Mètodes.** Es va fer una recerca bibliogràfica a les bases de dades MEDLINE (PubMed) i la Biblioteca Cochrane Plus d'assaigs clínics aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo en pacients d'esclerosi múltiple.

**Resultats.** Es van incloure 15 estudis amb els tractaments d'extracte de cànnabis (*cannabis extract*, CE) oral, CE oromucós (nabiximols, Sativex®) i THC oral (dronabinol o nabilona). Els resultats van ser: 1) Hi ha diferències significatives entre els cannabinoides com a grup i el placebo (SMD = -0.17, 95% CI [-0.26, -0.07]) amb una reducció de l'espasticitat i dels espasmes (SMD = -0.21, 95% CI [-0.35, -0.07]); no hi ha diferències significatives entre els cannabinoides com a grup i el placebo (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]) en dolor, encara que sí n'hi ha entre CE oral i placebo (SMD = -0.29, 95% CI [-0.53, -0.05]) i entre THC i placebo (SMD = -0.59, 95% CI [-1.16, -0.01]) amb una reducció del dolor; no hi ha diferències significatives entre els cannabinoides com a grup i el placebo en qualitat de vida (SMD = -0.08, 95% CI [-0.18, 0.01]) ni en alteracions urinàries (SMD = -0.12, 95% CI [-0.29, 0.04]). 2) Els cannabinoides incrementen el risc de patir esdeveniments adversos (rr = 1.76, 95% CI [1.48, 2.09]); els cannabinoides incrementen el risc d'abandonament per esdeveniments adversos (rr = 2.28, 95% CI [1.52, 3.41]).

**Conclusions.** Els resultats suggereixen una limitada eficàcia dels cannabinoides pel tractament de l'espasticitat i el dolor.

**DESCRIPTORS.** Revisió sistemàtica, metaanàlisi, esclerosi múltiple, sistema nerviós central, cànnabis, cannabinoides, tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol.

## ABSTRACT

**Background.** Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease characterized by inflammation and selective destruction of myelin in the central nervous system (CNS). It occurs mainly in young adults, being the first cause of disability in this population. Cannabinoids have analgesic and anti-spastic effects; they are approved for the treatment of these symptoms.

**Objectives.** A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing placebo and cannabinoids to: 1) Evaluate the therapeutic efficacy of cannabinoids compared with placebo in spasticity; pain; quality of life; other symptoms such as spasms; urinary abnormalities or other; and if the therapeutic efficacy of the different cannabinoids in the treatment of MS is different. 2) Evaluate the likelihood of adverse reactions; withdrawals from this cause; adverse effects such as dizziness/vertigo, dry mouth or other; and tolerability profile of individual cannabinoids.

**Methods.** A literature search in MEDLINE (PubMed) and the Cochrane Library for randomized, double-blind, placebo-controlled MS patients was performed.

**Results.** 15 studies were included. The treatments were oral cannabis extract (CE), oromucosal CE (nabiximols, Sativex®) and oral THC (dronabinol or nabilone). The results were: 1) There are significant differences between cannabinoids as a group and placebo (SMD = -0.17, 95% CI [-0.26, -0.07]) decreasing spasticity and spasms (SMD = -0.21, 95% CI [-0.35, -0.07]); no significant differences between cannabinoids and placebo (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]) in pain, but significant between oral CE and placebo (SMD = -0.29, 95% CI [-0.53, -0.05]) and between THC and placebo (SMD = -0.59, 95% CI [-1.16, -0.01]) decreasing pain; no significant differences between cannabinoids and placebo in quality of life (SMD = -0.08, 95% CI [-0.18, 0.01]) or urinary disorders (SMD = -0.12, 95% CI [-0.29, 0.04]). 2) Cannabinoids increase the risk of adverse events (rr 1.76, 95% CI [1.48, 2.09]); cannabinoids increase the risk of withdrawal due to adverse events (rr 2.28, 95% CI [1.52, 3.41]).

**Conclusions.** The results suggest a limited efficacy of cannabinoids for the treatment of spasticity and pain.

**DESCRIPTORS.** Systematic review, meta-analysis, multiple sclerosis, central nervous system, cannabis, cannabinoids, tetrahydrocannabinol, cannabimol, cannabidiol.





# SUMARIO GENERAL

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN .....	35
2	ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	39
2.1	DESCRIPCIÓN .....	39
2.2	HISTORIA .....	39
2.3	EPIDEMIOLOGÍA .....	41
2.3.1	Distribución geográfica.....	41
2.3.2	Población de migrantes .....	42
2.3.3	Epidemias y casos agrupados.....	42
2.3.4	Edad de inicio.....	43
2.3.5	Distribución por sexos .....	43
2.3.6	Susceptibilidad genética.....	43
2.4	ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	43
2.4.1	Factores genéticos .....	44
2.4.2	Factores ambientales.....	44
2.5	PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	45
2.5.1	Inmunidad de la enfermedad desmielinizante inflamatoria .....	46
2.5.2	Desmielinización .....	46
2.5.3	Remielinización y gliosis .....	49
2.5.4	Daño axonal .....	49
2.6	FISIOPATOLOGÍA.....	50
2.7	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	51
2.7.1	Síntomas y signos de comienzo en la enfermedad .....	51
2.7.2	Síntomas y signos a lo largo del curso de la enfermedad.....	51
2.7.2.1	Trastornos motores .....	52
2.7.2.2	Trastornos de coordinación .....	53
2.7.2.3	Trastornos sensitivos .....	53
2.7.2.4	Trastornos visuales .....	53
2.7.2.5	Trastornos oculomotores.....	53
2.7.2.6	Trastornos de otros pares craneales .....	54
2.7.2.7	Trastornos esfinterianos y sexuales .....	54
2.7.2.8	Trastornos cognitivos.....	55
2.7.2.9	Trastornos psiquiátricos/psicológicos.....	55
2.7.2.10	Síntomas paroxísticos .....	55
2.8	EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	56
2.9	PRONÓSTICO .....	57
2.10	VARIANTES DE LA EM.....	57
2.11	DIAGNÓSTICO .....	58
2.11.1	Criterios diagnósticos .....	58
2.11.2	Diagnóstico diferencial .....	59
2.12	EVALUACIÓN DE LA EM .....	60
2.12.2	Función corporal y estructura.....	62

2.12.3	Minusvalía.....	65
2.12.4	Espasticidad.....	66
2.12.5	Espasmos.....	66
2.12.6	Dolor.....	66
2.12.7	Alteraciones del sueño.....	67
2.12.8	Alteraciones urinarias.....	68
2.12.9	Alteraciones psicológicas/psiquiátricas.....	68
2.12.10	Alteraciones cognitivas.....	69
2.12.11	Temblor.....	70
2.12.12	Fatiga.....	70
2.12.13	Calidad de vida.....	71
	2.12.13.1 Escalas genéricas.....	72
	2.12.13.2 Escalas específicas para EM.....	73
2.13	TRATAMIENTO.....	74
	2.13.1 Tratamiento del brote.....	75
	2.13.2 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad.....	75
	2.13.3 Tratamiento sintomático.....	75
3	FARMACOLOGÍA DE LOS CANNABINOIDES.....	81
3.1	TIPOS DE CANNABINOIDES.....	81
3.2	HISTORIA.....	81
3.3	LA ESPECIE VEGETAL: <i>Cannabis sativa</i> L.....	84
	3.3.1 Morfología.....	84
	3.3.2 Contenido en sustancias químicas.....	86
3.4	CANNABINOIDES. EPIDEMIOLOGIA DE SU CONSUMO.....	87
	3.4.1.1 Epidemiología.....	87
	3.4.1.2 Tipos de preparaciones y formas de consumo.....	88
	3.4.1.3 Efectos y tratamiento.....	89
3.5	SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.....	90
	3.5.1 Receptores cannabinoides.....	90
	3.5.1.1 Receptores cannabinoides tipo 1 (CB1).....	91
	3.5.1.2 Receptores cannabinoides tipo 2 (CB2).....	91
	3.5.2 Endocannabinoides.....	92
	3.5.2.1 Anandamida (AEA).....	92
	3.5.2.2 2-Araquidonoilglicerol (2-AG).....	93
	3.5.3 Síntesis y degradación de endocannabinoides.....	93
	3.5.4 Mecanismos de neuromodulación y transducción de señales.....	94
	3.5.5 Acciones del sistema endocannabinoide.....	97
	3.5.5.1 Acciones sobre el SNC.....	97
	3.5.5.2 Acciones periféricas.....	99
3.6	CANNABINOIDES EXÓGENOS.....	100
	3.6.1 Cannabinoides naturales/fitocannabinoides.....	100
	3.6.1.1 Tetrahidrocannabinol (THC).....	100
	3.6.1.2 Cannabinol (CBN).....	101
	3.6.1.3 Cannabidiol (CBD).....	101

3.6.2	Cannabinoides sintéticos.....	102
3.7	FARMACODINÁMICA.....	102
3.7.1	Afinidad de los fitocannabinoides por los receptores y efectos farmacológicos.....	102
3.7.2	Tolerancia.....	105
3.7.3	Trastornos por consumo y síndrome de abstinencia.....	105
3.7.3.1	Abuso.....	105
3.7.3.2	Trastorno por consumo y síndrome de abstinencia.....	105
3.7.4	Toxicidad aguda y crónica.....	108
3.8	FARMACOCINÉTICA Y BIODISPONIBILIDAD.....	109
3.8.1	Absorción.....	109
3.8.2	Distribución.....	110
3.8.3	Metabolismo.....	111
3.8.4	Eliminación.....	111
3.9	INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA.....	111
3.9.1	Interacción cannabinoides vs. cannabinoides.....	111
3.9.2	Interacción cannabinoides vs. otros fármacos.....	112
3.10	APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CANNABINOIDES.....	113
3.10.1	Dolor.....	114
3.10.2	Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.....	114
3.10.3	Caquexia y anorexia en pacientes con SIDA y cáncer.....	115
3.10.4	Trastornos espásticos y otros síntomas relacionados, sobre todo en pacientes con esclerosis múltiple, Huntington o lesiones medulares.....	115
3.10.5	Esclerosis múltiple.....	116
3.11	FÁRMACOS EN EL MERCADO.....	117
3.11.1	Presentaciones farmacéuticas.....	117
3.11.2	Dosis terapéuticas y rangos de dosificación.....	118
4	REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.....	121
4.1	CONCEPTO DE REVISIÓN Y METAANÁLISIS. TIPOS DE REVISIONES.....	121
4.1.2	Revisiones narrativas.....	122
4.1.3	Revisiones sistemáticas.....	123
4.1.3.1	La Colaboración Cochrane.....	124
4.1.3.2	La declaración PRISMA.....	125
4.2	HISTORIA.....	126
4.3	RELEVANCIA DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	128
4.4	OBJETIVOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	131
4.5	VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	132
4.5.1	Ventajas.....	132
4.5.2	Inconvenientes.....	133
4.6	PASOS A SEGUIR EN UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	133
4.6.1	Redacción del protocolo.....	134
4.6.2	Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar. La pregunta a responder.....	135
4.6.3	Criterios de elegibilidad de los estudios.....	136
4.6.4	Búsqueda y selección.....	137



4.6.4.1	Búsqueda.....	137
4.6.4.2	Selección.....	138
4.6.5	Extracción de los datos .....	140
4.6.6	Evaluación de la calidad y el sesgo de los estudios incluidos .....	140
4.6.6.1	Evaluación de la calidad metodológica.....	140
4.6.6.2	Evaluación del sesgo.....	141
4.6.7	Análisis de los datos. Metaanálisis .....	144
4.6.8	Análisis de sensibilidad.....	145
4.6.9	Interpretación de los resultados .....	146
4.6.10	Evaluación crítica de una RS.....	146
4.6.10.1	Métodos de evaluación .....	146
4.6.10.2	Evaluación del sesgo de la RS.....	147
4.6.11	Conclusiones .....	149
4.7	METAANÁLISIS .....	150
4.7.1	Tipos de MA.....	150
4.7.2	Valoración y selección de los datos extraídos .....	151
4.7.3	Tipos de datos.....	152
4.7.3.1	Datos dicotómicos (o binarios).....	152
4.7.3.2	Datos continuos .....	152
4.7.3.3	Datos ordinales .....	152
4.7.3.4	Datos de recuento y/o tasas .....	153
4.7.3.5	Datos de tiempo hasta el suceso .....	155
4.7.4	Tamaño del efecto .....	156
4.7.5	Medidas del tamaño del efecto .....	157
4.7.5.1	Razón de riesgos (RR) .....	157
4.7.5.2	Odds ratio (OR).....	158
4.7.5.3	Diferencia de riesgos (RD).....	159
4.7.5.4	Número necesario a tratar (NNT).....	160
4.7.5.5	Diferencia de medias (MD).....	161
4.7.5.6	La diferencia de medias estandarizada (SMD).....	161
4.7.6	Conversión de los datos extraídos .....	164
4.7.6.1	Cálculo de la SMD y su SE a partir de las diferencias individuales y sus desviaciones estándar .....	164
4.7.6.2	Cálculo de la SMD y su SE a partir de la diferencia entre tratamientos y su error estándar .....	165
4.7.6.3	Cálculo de la SMD y su SE a partir de la diferencia entre tratamientos y su intervalo de confianza.....	165
4.7.6.4	Cálculo de la SMD y su SE a partir de la diferencia entre tratamientos y su valor de p .....	166
4.7.6.5	Cálculo de la SMD y su SE a partir de la F de Fisher.....	167
4.7.6.6	Cálculo de la SMD y su SE a partir del OR y el valor p .....	168
4.7.6.7	Cálculo de la SMD y su SE a partir del OR y su intervalo de confianza .....	169
4.7.6.8	Cálculo de la SMD y su SE a partir de porcentajes de pacientes .....	169
4.7.6.9	Particularidades de los ensayos cruzados.....	169

4.7.7	Métodos estadísticos .....	170
4.7.7.1	Método de Mantel-Haenszel .....	170
4.7.7.2	Método de Peto.....	170
4.7.7.3	Método del inverso de la varianza .....	171
4.7.8	Modelos de análisis estadístico .....	171
4.7.8.1	Modelo de efectos fijos.....	171
4.7.8.2	Modelo de efectos aleatorios.....	172
4.7.8.3	Modelo de efectos fijos vs aleatorios.....	172
4.7.9	Diagrama de flujo del MA .....	174
4.7.10	Combinación de resultados dentro de un mismo estudio.....	177
4.7.10.1	Combinar grupos para crear una comparación única pareada.....	177
4.7.10.2	Seleccionar un par de intervenciones y excluir las otras.....	178
4.7.10.3	Separación de los efectos .....	179
4.7.10.4	Tener en cuenta la correlación.....	179
4.7.10.5	Realizar un MA de tratamientos múltiples (MTM).....	179
4.7.11	Combinación de los resultados entre diferentes estudios y representación gráfica de los resultados obtenidos. Datos y análisis .....	179
4.7.12	Heterogeneidad.....	181
5	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	185
5.1	OBJETIVOS.....	185
5.1.1	Objetivos de eficacia.....	185
5.1.2	Objetivos de tolerabilidad .....	185
5.2	HIPÓTESIS .....	186
5.2.1	Hipótesis de eficacia .....	186
5.2.2	Hipótesis de tolerabilidad.....	186
6	MATERIAL Y MÉTODOS.....	189
6.1	PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	189
6.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS .....	189
6.2.1	Criterios de inclusión.....	189
6.2.2	Criterios de exclusión .....	190
6.3	BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.....	190
6.3.1	Búsqueda.....	190
6.3.2	Selección.....	191
6.4	EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.....	191
6.5	EVALUACIÓN DEL SESGO.....	193
6.6	METAANÁLISIS.....	193
6.6.1	Valoración y selección de los datos extraídos .....	193
6.6.1.1	Valoración y selección de los datos extraídos de eficacia.....	194
6.6.1.2	Valoración y selección de los datos extraídos de tolerabilidad.....	196
6.6.2	Conversión de los datos y tamaño del efecto .....	196
6.6.2.1	Conversión de los datos y tamaño del efecto en eficacia.....	196
6.6.2.2	Conversión de los datos y tamaño del efecto en tolerabilidad .....	199
6.6.3	Cálculo del número necesario a tratar (NNT) .....	200
6.6.4	Combinación de resultados de eficacia dentro en un mismo estudio .....	200

6.6.5	Combinación de los resultados entre diferentes estudios. Metaanálisis.....	201
6.6.5.1	Metaanálisis de eficacia .....	202
6.6.5.2	Metaanálisis de tolerabilidad entre diferentes estudios.....	203
7	RESULTADOS.....	207
7.1	BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	207
7.2	EVALUACIÓN DEL SESGO.....	210
7.3	METAANÁLISIS .....	212
7.3.1	Metaanálisis de eficacia .....	212
7.3.1.1	Eficacia: Espasticidad (global) .....	213
7.3.1.2	Eficacia: Espasticidad (subjctiva).....	214
7.3.1.3	Eficacia: Espasticidad (Ashworth) .....	215
7.3.1.4	Eficacia: Dolor .....	216
7.3.1.5	Eficacia: Calidad de vida .....	217
7.3.1.6	Eficacia: Espasmos.....	218
7.3.1.7	Eficacia: Alteraciones urinarias.....	219
7.3.1.8	Eficacia: Alteraciones del sueño.....	220
7.3.1.9	Eficacia: Motricidad (global-MI) .....	221
7.3.1.10	Eficacia: Motricidad de las piernas (MI) .....	222
7.3.1.11	Eficacia: Motricidad de brazos (MI).....	223
7.3.1.12	Eficacia: Movilidad global .....	224
7.3.1.13	Eficacia: Movilidad corporal.....	225
7.3.1.14	Eficacia: Trastorno de la marcha .....	226
7.3.1.15	Eficacia: Destreza (9-HPT).....	227
7.3.1.16	Eficacia: Alteraciones psiquiátricas/psicológicas.....	228
7.3.1.17	Eficacia: Ansiedad.....	229
7.3.1.18	Eficacia: Depresión.....	230
7.3.1.19	Eficacia: Alteraciones cognitivas .....	231
7.3.1.20	Eficacia: Temblor .....	232
7.3.1.21	Eficacia: Fatiga.....	233
7.3.1.22	Eficacia: Función corporal y estructura/Actividad .....	234
7.3.2	Metaanálisis de tolerabilidad.....	235
7.3.2.1	Tolerabilidad: Todos los eventos adversos .....	236
7.3.2.2	Tolerabilidad: Abandonos por eventos adversos .....	237
7.3.2.3	Tolerabilidad: Mareo/Vértigo.....	238
7.3.2.4	Tolerabilidad: Sequedad de boca.....	239
7.3.2.5	Tolerabilidad: Disociación .....	240
7.3.2.6	Tolerabilidad: Alteración de la atención.....	241
7.3.2.7	Tolerabilidad: Sensación de borrachera .....	242
7.3.2.8	Tolerabilidad: Desorientación .....	243
7.3.2.9	Tolerabilidad: Disgeusia .....	244
7.3.2.10	Tolerabilidad: Trastornos del habla .....	245
7.3.2.11	Tolerabilidad: Confusión .....	246
7.3.2.12	Tolerabilidad: Sensación de anormalidad .....	247
7.3.2.13	Tolerabilidad: Astenia.....	248

7.3.2.14	Tolerabilidad: Alucinaciones .....	249
7.3.2.15	Tolerabilidad: Trastornos de visión .....	250
7.3.2.16	Tolerabilidad: Náuseas .....	251
7.3.2.17	Tolerabilidad: Vómitos .....	252
7.3.2.18	Tolerabilidad: Somnolencia .....	253
7.3.2.19	Tolerabilidad: Diarrea.....	254
7.3.2.20	Tolerabilidad: Estreñimiento.....	255
7.3.2.21	Tolerabilidad: Fatiga.....	256
7.3.2.22	Tolerabilidad: Parestesia/Entumecimiento.....	257
7.3.2.23	Tolerabilidad: Depresión.....	258
7.3.2.24	Tolerabilidad: Alteración del equilibrio/Ataxia .....	259
7.3.2.25	Tolerabilidad: Paranoia .....	260
7.3.2.26	Tolerabilidad: Debilidad .....	261
7.3.2.27	Tolerabilidad: Temblor .....	262
7.3.2.28	Tolerabilidad: Espasticidad.....	263
7.3.2.29	Tolerabilidad: Euforia.....	264
7.3.2.30	Tolerabilidad: Infecciones/Infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras) .....	265
7.3.2.31	Tolerabilidad: Infecciones urinarias .....	266
7.3.2.32	Tolerabilidad: Caídas.....	267
7.3.2.33	Tolerabilidad: Cefalea.....	268
7.3.2.34	Tolerabilidad: Espasmos .....	269
7.3.2.35	Tolerabilidad: Palpitaciones .....	270
7.3.2.36	Tolerabilidad: Alteraciones en las articulaciones .....	271
7.3.2.37	Tolerabilidad: Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros).....	272
7.3.2.38	Tolerabilidad: Dolor (abdominal).....	273
7.3.2.39	Tolerabilidad: Dolor (músculo-esquelético) .....	274
7.3.2.40	Tolerabilidad: Dolor (oral).....	275
7.3.2.41	Tolerabilidad: Insomnio.....	276
7.3.2.42	Tolerabilidad: Recaídas en EM .....	277
7.4	SESGO DE PUBLICACIÓN .....	278
7.4.1	Sesgo de publicación en eficacia .....	278
7.4.1.1	Sesgo de publicación: Espasticidad (global).....	278
7.4.1.2	Sesgo de publicación: Dolor .....	279
7.4.1.3	Sesgo de publicación: Calidad de vida .....	279
7.4.1.4	Sesgo de publicación: Alteraciones urinarias.....	280
7.4.2	Sesgo de publicación en tolerabilidad.....	281
7.4.2.1	Sesgo de publicación: Todos los eventos adversos .....	281
7.4.2.2	Sesgo de publicación: Abandonos por eventos adversos .....	281
7.5	RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	282
7.5.1	Resultados de Eficacia .....	282
7.5.2	Resultados de tolerabilidad .....	284
7.6	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD .....	287

7.6.1	Análisis de sensibilidad de eficacia .....	288
7.6.2	Análisis de sensibilidad de tolerabilidad.....	290
8	DISCUSIÓN .....	295
8.1	RESULTADOS DE EFICACIA.....	295
8.1.2	Eficacia en espasticidad .....	297
8.1.3	Eficacia en dolor .....	299
8.1.4	Eficacia en calidad de vida.....	301
8.1.5	Eficacia en espasmos .....	302
8.1.6	Eficacia en alteraciones urinarias .....	303
8.1.7	Eficacia en alteraciones del sueño .....	303
8.1.8	Eficacia en trastorno de la marcha.....	304
8.1.9	Eficacia en destreza .....	305
8.1.10	Eficacia en función corporal y estructura/actividad.....	306
8.2	RESULTADOS DE TOLERABILIDAD.....	307
8.3	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	312
8.3.1	Análisis de sensibilidad de eficacia .....	312
8.3.2	Análisis de sensibilidad de tolerabilidad.....	313
8.4	LIMITACIONES GENERALES.....	313
8.4.1	Número de estudios .....	313
8.4.2	Algunos resultados contradictorios.....	314
8.4.3	Diferencias en tamaño de la muestra y duración de los estudios.....	314
8.4.4	Sesgo de publicación .....	314
8.4.5	Riesgo de sesgos de los estudios .....	315
8.4.6	Combinación de escalas que valoran variables similares.....	315
8.4.7	Combinación de estudios paralelos y cruzados .....	315
8.5	IMPLICACIONES FUTURAS .....	316
9	CONCLUSIONES.....	319
9.1	CONCLUSIONES DE EFICACIA.....	319
9.2	CONCLUSIONES DE TOLERABILIDAD .....	319
	ANEXO A. TABLAS DE SESGO .....	321
	ANEXO B. PLANTILLAS DE LA HOJA DE CÁLCULO PARA EL REGISTRO Y CONVERSIÓN DE LOS DATOS.....	337
	ANEXO C. RESULTADOS NNT DE EFICACIA .....	339
	ANEXO D. ESCALAS Y METAANÁLISIS REALIZADOS .....	341
	ANEXO E. DIAGRAMAS DE EMBUDO.....	347
	BIBLIOGRAFÍA .....	355



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 2.1</b>	Observaciones de Robert Carswell en el SNC.....	40
<b>Figura 2.2</b>	Observaciones de Jean Martin Charcot en el SNC.....	40
<b>Figura 2.3</b>	Prevalencia de la EM.....	42
<b>Figura 2.4</b>	Signos de MS detectados por MRI.....	48
<b>Figura 2.5</b>	Conducción nerviosa en axones mielínicos y desmielinizados.....	50
<b>Figura 2.6</b>	Consecuencias de la EM y relación con las escalas utilizadas.....	61
<b>Figura 3.1</b>	Detalles de la planta <i>Cannabis sativa</i> L. ....	85
<b>Figura 3.2</b>	Cogollo de <i>C. sativa</i> L. y tricoma glandular junto a un tricoma no glandular. ....	86
<b>Figura 3.3</b>	Prevalencia del consumo de cannabis entre adultos jóvenes (15–34) en países con tendencias estadísticamente significativas.....	87
<b>Figura 3.4</b>	Estructura química de la AEA y del 2-AG.....	93
<b>Figura 3.5</b>	Activación del sistema endocannabinoide y las principales vías de señalización de los receptores CB1. ....	96
<b>Figura 3.6</b>	Estructura química de los principales fitocannabinoides (THC, CBN y CBD)....	101
<b>Figura 3.7</b>	Estructura química de cannabinoides sintéticos (nabilona, ácido ajulémico y rimonabant).....	102
<b>Figura 4.1</b>	Diferencias y superposición entre RS y MA.....	122
<b>Figura 4.2</b>	Referencias publicadas en PubMed.....	128
<b>Figura 4.3</b>	Jerarquía de los niveles de evidencia.....	129
<b>Figura 4.4</b>	Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.....	139
<b>Figura 4.5</b>	Resumen del riesgo de sesgo. ....	143
<b>Figura 4.6</b>	Gráfico del riesgo de sesgo.....	144
<b>Figura 4.7</b>	Gráfico de embudo simétrico.....	148
<b>Figura 4.8</b>	Gráfico de embudo asimétrico.....	149
<b>Figura 4.9</b>	Diagrama de flujo de las decisiones en la realización de un MA.....	175
<b>Figura 4.10</b>	Gráfico de bosque.....	180
<b>Figura 7.1</b>	Diagrama de flujo de la selección de estudios.....	207
<b>Figura 7.2</b>	Resumen del riesgo de sesgo de cada estudio incluido. ....	210
<b>Figura 7.3</b>	Gráfico del riesgo de sesgo de todos los estudios incluidos.....	211
<b>Figura 7.4</b>	Representación gráfica de los resultados de eficacia de los cannabinoides como grupo y de forma individual.....	283
<b>Figura 7.5</b>	Representación gráfica de los resultados de tolerabilidad de los cannabinoides como grupo y de forma individual.....	285
<b>Figura 7.6</b>	Análisis de sensibilidad en eficacia.....	289
<b>Figura 7.7</b>	Análisis de sensibilidad en tolerabilidad.....	291
<b>Figura 8.1</b>	Interacciones entre el ejercicio y el modelo ICF en la patogénesis de la EM.....	297

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 2.1</b>	Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM-2010.....	59
<b>Tabla 3.1</b>	Afinidad de los fitocannabinoides por los receptores cannabinoides y efectos farmacológicos.....	103
<b>Tabla 3.2</b>	Efectos farmacológicos del cannabis .....	104
<b>Tabla 3.3</b>	Criterios DSM-V de trastorno por consumo de cannabis.....	106
<b>Tabla 3.4</b>	Criterios DSM-V de abstinencia .....	107
<b>Tabla 3.5</b>	Criterios DSM-V de intoxicación por cannabis.....	108
<b>Tabla 3.6</b>	Interacciones entre cannabis y otros fármacos o drogas.....	112
<b>Tabla 4.1</b>	Niveles de calidad de la evidencia GRADE .....	130
<b>Tabla 4.2</b>	Grados de recomendación GRADE .....	131
<b>Tabla 4.3</b>	Tabla de datos binarios/dicotómicos 2x2 .....	157
<b>Tabla 4.4</b>	Métodos y modelos estadísticos para el MA .....	173
<b>Tabla 6.1</b>	Resumen de los datos extraídos de los estudios.....	192
<b>Tabla 6.2</b>	Tipos de datos de eficacia seleccionados por los estudios incluidos.....	195
<b>Tabla 6.3</b>	Fórmulas para la conversión de los datos a SMD y su SE.....	198
<b>Tabla 6.4</b>	Fórmulas para la obtención del cociente de tasas (rr) y su SE.....	199
<b>Tabla 6.5</b>	Fórmulas para la obtención del NNT .....	200
<b>Tabla 6.6</b>	Fórmulas para la combinación de resultados dentro de un estudio.....	201
<b>Tabla 6.7</b>	Metaanálisis de eficacia.....	203
<b>Tabla 6.8</b>	Metaanálisis de eficacia.....	204
<b>Tabla 7.1</b>	Características de los estudios incluidos .....	208
<b>Tabla 7.2</b>	Resumen de los resultados de eficacia (SMD).....	282
<b>Tabla 7.3</b>	Resumen de los resultados de tolerabilidad (cociente de tasas, rr) .....	284
<b>Tabla 7.4</b>	Resumen de tasas y porcentajes de eventos adversos.....	286
<b>Tabla 7.5</b>	Análisis de sensibilidad de eficacia.....	288
<b>Tabla 7.6</b>	Análisis de sensibilidad de tolerabilidad .....	290
<b>Tabla 8.1</b>	VARIABLES con resultados significativos de los MA realizados.....	295
<b>Tabla 8.2</b>	Resultados significativos de tolerabilidad. ....	307
<b>Tabla 8.3</b>	Cociente de tasas del estudio Iskedjian 2007 y nuestra RS-MA.....	310



## ÍNDICE DE FÓRMULAS

<b>Fórmula (1)</b>	Cálculo del rr .....	154
<b>Fórmula (2)</b>	Cálculo del $T_E$ .....	154
<b>Fórmula (3)</b>	Cálculo del SE del [ln rr] .....	154
<b>Fórmula (4)</b>	Cálculo de la rd .....	155
<b>Fórmula (5)</b>	Cálculo del Se de la rd .....	155
<b>Fórmula (6)</b>	Cálculo del RR .....	158
<b>Fórmula (7)</b>	Cálculo del SE del [ln RR] .....	158
<b>Fórmula (8)</b>	Cálculo del OR .....	158
<b>Fórmula (9)</b>	Cálculo del SE del [ln OR] .....	159
<b>Fórmula (10)</b>	Cálculo de la RD .....	159
<b>Fórmula (11)</b>	Cálculo del SE de la RD .....	159
<b>Fórmula (12)</b>	Cálculo del NNT .....	160
<b>Fórmula (13)</b>	Cálculo del NNT/NNH a partir del OR .....	160
<b>Fórmula (14)</b>	Cálculo de la MD .....	161
<b>Fórmula (15)</b>	Cálculo del SE de la MD .....	161
<b>Fórmula (16)</b>	Cálculo de la d de Cohen .....	162
<b>Fórmula (17)</b>	Cálculo de la SMD (g de Hedges) .....	163
<b>Fórmula (18)</b>	Cálculo de la s a partir de las sd .....	163
<b>Fórmula (19)</b>	Cálculo del SE de la SMD .....	163
<b>Fórmula (20)</b>	Cálculo de la SMD a partir de md .....	164
<b>Fórmula (21)</b>	Cálculo de la s a partir del SE .....	165
<b>Fórmula (22)</b>	Cálculo del SE a partir del CI .....	165
<b>Fórmula (23)</b>	Cálculo de los df .....	166
<b>Fórmula (24)</b>	Cálculo del valor t .....	166
<b>Fórmula (25)</b>	Cálculo del SE a partir del valor t .....	167
<b>Fórmula (26)</b>	Cálculo de la SMD a partir de F .....	167
<b>Fórmula (27)</b>	Cálculo de la SMD a partir del OR .....	168
<b>Fórmula (28)</b>	Cálculo del valor Z .....	168
<b>Fórmula (29)</b>	Cálculo del SE del [ln OR] .....	168
<b>Fórmula (30)</b>	Cálculo del SE del SMD a partir del SE[ln OR] .....	168
<b>Fórmula (31)</b>	Cálculo del SE[ln OR] a partir del CI .....	169
<b>Fórmula (32)</b>	Cálculo del número total de participantes .....	177
<b>Fórmula (33)</b>	Cálculo de la SMD en combinaciones pareadas .....	178
<b>Fórmula (34)</b>	Cálculo de la SD en combinaciones pareadas .....	178
<b>Fórmula (35)</b>	Cálculo del estadístico $I^2$ .....	181



## ABREVIATURAS

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

9-HPT: Prueba de los nueve palitos (*9-Hole Peg Test*).

AA: Ácido araquidónico

AC: adenilato ciclasa

AEA: N-araquidonoiletanolamina, anandamida

AI: Índice de Ambulación de Hauser (*Hauser Ambulation Index*).

AMPc: AMP cíclico

AVD: Actividades básicas de la vida diaria

BDI, Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*)

BPI: *Brief Pain Inventory*

CB1: receptor cannabinoide de tipo 1

CB2: receptor cannabinoide de tipo 2

CBD: cannabidiol

CBG: cannabigerol

CBN: cannabinol

CdV: Calidad de vida

CdVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

CE: Extracto de cannabis (*cannabis extract*, CE)

Cmax: Concentración máxima

CRS: Escala de puntuación por categorías (*Category Rating Scale*)

DAG: Diacilglicerol

DEA: N-docosatetraenoiletanolamina

EAE: Encefalomiелitis Alérgica Experimental

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*)

EEG: Electroencefalograma

EM: Esclerosis múltiple

EMPP: EM progresiva primaria

EMPR: EM progresiva recurrente

EMPS: EM progresiva secundaria

EMRR: EM recurrente-remitente

EQ-5D: EuroQol-5D

FAAH: Amido hidrolasa de ácidos grasos *fatty acid amide hydrolase*)

FAN: Factor asociado a esfingomielinasa neutral (*factor associated with neutral sphingomyelinase*)

GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico

GHQ: Cuestionario General de Salud *General Health Questionnaire*

GPC: Guías de Práctica Clínica

HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HEA: N-homo- $\gamma$ -linoleoiletanolamina

HR-QoL: *Health-related QoL*

I-QoL: *Incontinence-QoL*

IP<sub>3</sub>: Inositol trifosfato

ITT: Intención a tratar (Intention to treat)

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MA: Metaanálisis

MAGL: Monoacilglicerol lipasa

MBE: Medicina basada en la evidencia

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*)

MI: Índice de Motricidad (*Motricity Index*)

MSFC: Escala Funcional Compuesta (*Multiple Sclerosis Functional Composite Scale*)

MSIS-29: Escala del Impacto de la Esclerosis Múltiple (*Multiple Sclerosis Impact Scale*)

MSQoL-54: Escala de Calidad de Vida en Esclerosis Múltiple-54 (*Multiple Sclerosis Quality of life-54*)

MSSS-88: Escala de espasticidad de la Esclerosis Múltiple (*Multiple Sclerosis Spasticity Scale-88*)

MSWS-12: *Multiple Sclerosis Walking Scale-12*

NADA: el N-araquidonoil dopamina

NAPE-PLD: fosfolipasa D específica, la enzima denominada

NAPE: N-araquidonoilfosfatidiletanolamina

NK: *Natural killer*

NMDA: Receptor N-metil-D-aspartato

NRS: Escala de puntuación numérica (*Numerical Rating Scale*)

OEA: N-oleoiletanolamida

PASAT: Prueba de Adición Seriada en Pasos (*Paced Auditory Serial Addition Test*).

PDI: *Pain Disability Index*

PEA: N-palmitoiletanolamida

PGIC: Impresión Global de Cambio del Paciente (*Patient/Subject's Global impression of Change*)

PLC: fosfolipasa C

PP: Por protocolo

PPAR: receptores activados por proliferadores de peroxisomas (*peroxisome proliferator-activated receptors*)

RM: Resonancia magnética

RMI: Índice de Movilidad Rivermead (*Rivermead Mobility Index*)

- RS-MA: RS con MA
- RS: Revisión sistemática
- SAS: *Self-rating Anxiety Scale*
- SCL-90 *Aggr*: SCL-90 hostilidad
- SCL-90 *Anx*: SCL-90 ansiedad
- SCL-90 *Depr*: SCL-90 depresión
- SCL-90 GSI: Índice Global de Severidad
- SCL-90 *Obsess*: obsesiones y compulsiones [],
- SCL-90 *Para*: SCL-90 ideación paranoide
- SCL-90 *Phob*: SCL-90 ansiedad fóbica
- SCL-90 *Psychosis*: SCL-90 psicoticismo
- SCL-90 *Sens*: SCL-90 sensibilidad
- SCL-90 *Somat*: SCL-90 somatización
- SCL-90-R: *Symptom Checklist-90 Revised*
- SDMT. *Symbol digit Modalities Test*
- SF-36: *Short Form-36*
- SNC: Sistema nervioso central
- SNC: sistema nervioso central
- SRT: *Selective Reminding Test*
- T25-FW: Prueba de los 25 pies, Prueba de los 7.6 metros (*Timed 25-Foot Walk*)
- THC: tetrahidrocannabinol,  $\Delta$ 9-THC tetrahidrocannabinol
- tmax: tiempo máximo
- TRPV1: receptor de vanilloides tipo 1 (*transient receptor potential vanilloid*)
- UKNDS/GNDS: Escala Neurológica de Discapacidad de UK o Escala de Discapacidad Neurológica de Personas (*UK Neurological Disability Scale* o *Guy's Neurological Disability Scale*)
- VAS: Escala visual analógica (*Visual Analogue Scales*)
- $\Delta$ 8-THC:  $\Delta$ 8-tetrahidrocannabinol



# 1 INTRODUCCIÓN

Esta introducción pretende mostrar la justificación de esta Tesis Doctoral, así como explicar el planteamiento de los otros capítulos que la componen.

La *esclerosis múltiple* (EM) es una enfermedad de base autoinmune, neurodegenerativa caracterizada por la inflamación y la destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). Afecta principalmente a personas jóvenes y es la principal causa de discapacidad neurológica. Se presenta sobretodo en adultos jóvenes, siendo la primera causa de discapacidad en esta población. Esto la convierte en una enfermedad que conlleva una considerable pérdida de calidad de vida de los pacientes.

Desde la antigüedad el uso de los *cannabinoides* en el tratamiento de la EM ha suscitado gran interés debido al potencial terapéutico. Actualmente, los cannabinoides se utilizan para el tratamiento de la espasticidad y el dolor de la EM en los casos en los cuales el tratamiento de primera línea no es efectivo. Son, por tanto, fármacos de segunda elección.

Existen diferentes estudios en animales que demuestran la eficacia analgésica y antiespástica de los cannabinoides en el tratamiento de la EM. Sin embargo, el número de trabajos publicados en humanos es escaso. Existen preparados en el mercado con tales indicaciones, pero el potencial terapéutico real de los cannabinoides en estos y otros síntomas de la EM se presenta aún incierto. No existe evidencia científica demostrada sobre tal cuestión.

Las *revisiones sistemáticas* (RS) ponen especial énfasis en la utilización de métodos sistemáticos y explícitos para una identificación exhaustiva, a través de toda la literatura de un tema dado; valorando su calidad y sintetizando sus resultados con el objetivo de obtener revisiones más exhaustivas y reducir la posibilidad de sesgos en dichos resultados y en su interpretación. En una RS, la realización de un metaanálisis (MA), es decir, el análisis estadístico de los datos puede permitir la identificación de patrones consistentes y las fuentes de variación entre estudios, dando una estimación global del efecto.

Se han realizado diferentes revisiones, con o sin metaanálisis, con resultados similares o incluso opuestos que intentan demostrar el papel farmacológico de los cannabinoides en la EM.

El papel de los cannabinoides en la EM no está aún aclarado a pesar de que uno de los preparados está comercializado para la indicación. Existen varios ensayos clínicos publicados sobre su eficacia, por lo que se creyó oportuno realizar una RS y MA para intentar clarificar la eficacia de los distintos cannabinoides y conocer su tolerabilidad en esta enfermedad. No se han encontrado en la literatura RS-MA previos o los que se han encontrado parecen incompletos (una RS-MA para Sativex® y otra para el mismo y otros cannabinoides).

Ante la poca fiabilidad y pocos resultados evidentes de estos trabajos y, por consiguiente, falta de evidencia clínica, la realización de una revisión sistemática y metaanálisis se presenta como una opción que pueda proporcionar resultados concluyentes sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides en el tratamiento de la EM.

El cuerpo de esta Tesis Doctoral y los capítulos que la componen se resumen a continuación:

El *capítulo 2* introduce la enfermedad de la EM, profundizando, principalmente, en sus posibles factores desencadenantes, patogenia, evolución, tratamiento y evaluación.

El *capítulo 3* pretende poner en antecedentes los conocimientos existentes hasta la fecha acerca de los cannabinoides y mostrar sus mecanismos de acción, así como su farmacodinámica, farmacocinética o sus aplicaciones terapéuticas entre otros.

El *capítulo 4* plantea qué es una RS y un MA y se propone el proceso de su realización, el cual se ha seguido en nuestra revisión sistemática.

El *capítulo 5* presenta los objetivos y las hipótesis planteadas en esta RS.

El *capítulo 6* especifica la metodología planteada y seguida en la realización de esta RS-MA para la obtención de los resultados.

El *capítulo 8* muestra estos resultados, los cuales serán discutidos en el *capítulo 9*.

Finalmente, las conclusiones se presentan en el *capítulo 8*.







## 2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 2.1 DESCRIPCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) en la que se produce una desmielinización de las fibras nerviosas; mientras que el sistema nervioso periférico (SNP) suele quedar respetado. Es la enfermedad desmielinizante más común del sistema nervioso central y la principal causa de discapacidad neurológica, después de los traumatismos, en adultos jóvenes. Este hecho implica una substancial pérdida de calidad de vida de estos pacientes durante gran parte de su vida.

De base autoinmune y etiología desconocida. Caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis. Su curso puede ser en fases de recurrencia-remisión o progresivo y las lesiones se diseminan en el tiempo y el espacio, siendo las manifestaciones variadas desde benignas a incapacitantes (Longo et al. 2012).

Es una enfermedad heterogénea, desde el punto de vista inmunológico, neuropatológico y clínico, al igual que lo es su respuesta a las distintas terapias.

### 2.2 HISTORIA

En el siglo XIII ya existían referencias en cuanto a posibles casos de EM, pero la historia de la EM se inicia a mediados del siglo XIX cuando dos médicos europeos, Robert Carswell en 1838 y Jean Cruveilhier en 1841, comenzaron a escribir sus observaciones sobre una nueva enfermedad durante la década de aquellos años (Carretero Ares et al. 2001).

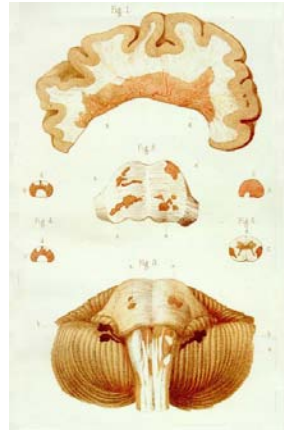
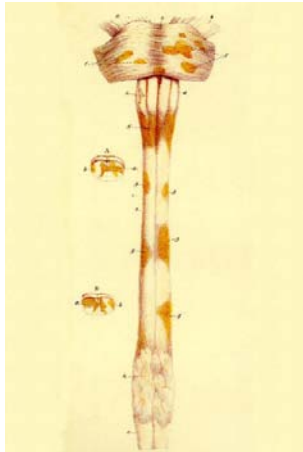
Sin embargo, es a Jean-Martin Charcot<sup>1</sup> a quien la historia de la medicina atribuye el mérito del descubrimiento de la EM o, cuanto menos, la sistematización de los conocimientos sobre la misma. Este neurólogo, junto a su colaborador Vulpian, reúne aportaciones previas sobre la enfermedad y añade a las mismas sus propias observaciones clínicas y patológicas. Introdujo los criterios diagnósticos, no formales pero sí característicos, para la EM: la tríada de nistagmo, temblor intencional y disartria. Charcot, en su famosa obra de 1868 *Histologie de la sclérose en plaques*, plasma los hallazgos sobre esta patología y su correlación con la clínica.

---

<sup>1</sup> Jean-Martin Charcot (París, 1825-1893). Neurólogo y profesor de anatomía patológica, fue titular de la cátedra de enfermedades del sistema nervioso/de neurología y miembro de la *Académie de Médecine* (1873) y de la *Académie des Sciences* (1883). Fundador de la primera escuela de neurología del mundo, es considerado como el padre de la actual neurología clínica. Entre lo numerosos epónimos que se le atribuyen, se encuentran la esclerosis lateral amiotrófica (Enfermedad de Charcot) y la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (<http://www.historiadelamedicina.org/charcot.html>; <http://www.mcabiografias.com/app-bio/do/show?key=charcot-jean-martin>).

De esta forma, la EM fue reconocida como una nueva entidad nosológica que previamente había sido confundida con parálisis, y empezó a ser diagnosticada por médicos de todo el mundo (Arbizu-Urdiain & Martínez-Yélamos 2000).

En las figuras 2.1 y 2.2 podemos ver las observaciones de Carswell y de Charcot en el SNC, respectivamente:



**Figura 2.1** Observaciones de Robert Carswell en el SNC.

Lesiones observadas por Robert Carswell en la médula espinal y tronco encefálico. Carswell describió simplemente un "peculiar estado patológico" caracterizado por unas cicatrices atroficas que en su ilustración aparecen como manchas pardas en el puente y en la médula espinal (<http://www.iqb.es/neurologia/atlas/em/em23.htm>)

**Figura 2.2** Observaciones de Jean Martin Charcot en el SNC.

Lesiones observadas por Charcot. Demuestra por primera vez que las lesiones observadas por Carswell y Cruveiller en la médula se extendían a los hemisferios cerebrales. Constituye el primer testimonio *post mortem* de la esclerosis múltiple afectando el cerebro y la médula espinal (<http://www.iqb.es/neurologia/atlas/em/em23.htm>)

Tras las aportaciones de Charcot, han sido numerosas las descripciones y aportaciones clínicas acerca de la EM. Leopold Ordenstein diferencia clara y definitivamente entre enfermedad de Parkinson y EM en su tesis doctoral en 1868. William Moxon en 1873, Joseph Jules François-Félix Babinski en su tesis publicada en 1885, Pierre Marie en 1891, Otto Marburg en 1906 o Siemerling y Raecke en 1914 son algunos de los autores que también contribuyeron con sus investigaciones y publicaciones a aumentar los conocimientos que tenemos hoy sobre la EM.

Desde la segunda mitad del siglo XX se establecieron los criterios de diagnóstico y las escalas de discapacidad que, junto con los métodos de imagen, posibilitaron grandes avances en las investigaciones. En 1954 aparece el primer esquema diagnóstico, presentado por Sydney Allison y Harold Millar; pero en 1965 Broman y colaboradores establecieron los principios que iban a constituir la base de los esquemas diagnósticos siguientes, introduciendo los principios de diseminación en tiempo y espacio como un criterio fundamental en el diagnóstico de EM.

(Moreira et al. 2002; Compston 2004; Guerrero 2009)

## 2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La EM es el trastorno inflamatorio más común del (SNC) y la segunda causa de discapacidad neurológica después de los traumatismos en adultos jóvenes.

Según la *Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF), se estima que el número de personas afectadas por EM en el mundo ha aumentado de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013. Así, la prevalencia global pasó de 30 en 2008 a 33 por 100 000 en 2013. Se desconoce si este aumento es debido a los avances conseguidos en el diagnóstico o a otras causas (Multiple Sclerosis International Federation 2013).

Al evaluar los datos epidemiológicos, debemos tener en cuenta el sesgo de diagnóstico; debido a los criterios subjetivos para el diagnóstico, el empleo de métodos distintos y la escasa disponibilidad de ciertas técnicas en algunos países.

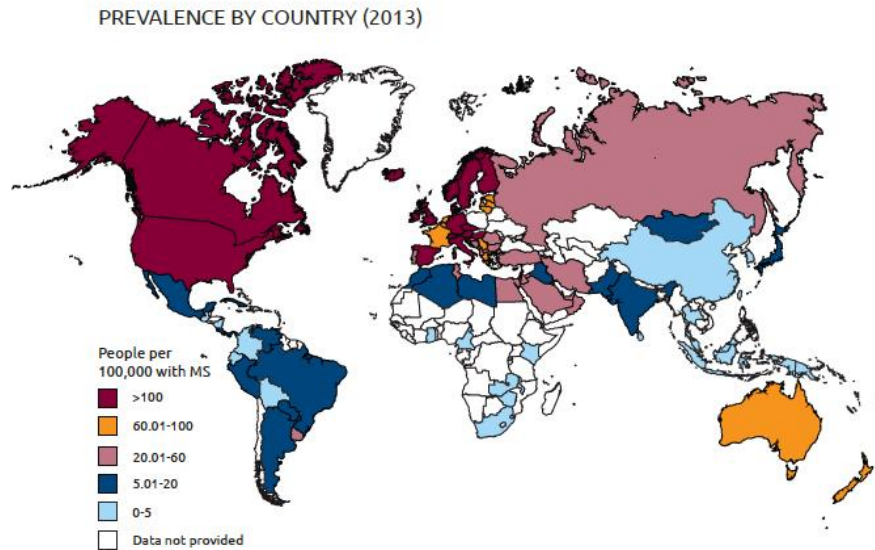
### 2.3.1 Distribución geográfica

La existencia de distintas áreas geográficas con distinta prevalencia de EM fue descrita por Kurtzke en 1975 (Kurtzke 1975). Según los datos de los estudios epidemiológicos en los que se basó, la incidencia de la EM aumentaría en ambos hemisferios en relación directa con la latitud, es decir, al alejarse del ecuador. Las zonas de alto riesgo presentarían tasas superiores a 30 casos por 100 000 habitantes y abarcarían Norteamérica, centro y norte de Europa, el sur de Australia y Nueva Zelanda. España estaba englobada en la zona de riesgo medio junto al resto de la Europa mediterránea, sur de EE. UU. y norte de Australia, con prevalencias esperadas entre 5 y 30 casos. Los países asiáticos, África y Latinoamérica serían zonas de bajo riesgo, con prevalencias inferiores a 5 (Kurtzke 2000).

Si bien el gradiente de latitud ha quedado demostrado como una variable independiente en la prevalencia de la EM, estudios posteriores a Kurtzke han variado la visión de la distribución mundial y se cree, sin embargo, que este factor no es tan pronunciado como se pensó en un primer momento. Actualmente, aunque en líneas generales se mantiene la existencia del gradiente norte-sur, se ha visto que puede haber grandes diferencias de prevalencia en áreas geográficamente cercanas como Sicilia (prevalencia de 53.3 casos por 100 000) y Malta (cifras de sólo 4.2 casos por 100 000), o en áreas con la misma latitud aunque más alejadas, como Gran Bretaña y Japón (prevalencias de 85/100 000 y 1.4/100 000, respectivamente). Estas diferencias podrían ser explicadas por la existencia de otros factores como los genéticos o diferencias raciales entre otros, que veremos más adelante.

La mayor prevalencia se sitúa en Norte América y Europa (140 y 108 por 100 000 respectivamente), incluyendo a España y el resto de la Europa mediterránea pese a que, anteriormente se consideraba un área de riesgo medio (de Sá 2010; Otero et al. 2010). Por el contrario, en zonas como el África Subsahariana y el Este de Asia la prevalencia es tan solo de 2.1 and 2.2 per 100 000 respectivamente. La EM es prácticamente inexistente entre los nativos inuit de Alaska y los indígenas de África ecuatorial.

La distribución geográfica de la prevalencia de la EM es la siguiente:



**Figura 2.3** Prevalencia de la EM (Multiple Sclerosis International Federation 2013).

Otras variables que pueden afectar en el aumento o disminución del desarrollo de la EM son los que describimos a continuación.

### 2.3.2 Población de migrantes

Se ha observado, que los emigrantes tienden a adquirir la incidencia de sus nuevos lugares de residencia, a pesar de conservar las raíces genéticas. Esto sucede, no sólo en los hijos de emigrantes, sino también en los propios individuos que emigraron, siempre y cuando lo hicieran antes de los 15 años de edad. Cuando se realiza el mismo desplazamiento después de la adolescencia, el riesgo de padecer EM permanece semejante al de la región de la que proceden (Fernández et al. 2005).

### 2.3.3 Epidemias y casos agrupados

El posible fenómeno de la epidemia o de casos agrupados fuera de la misma familia en un sitio dado se pone de manifiesto con el caso de las Islas Faroe, al norte de Dinamarca, tras la ocupación por las tropas británicas durante la Segunda Guerra Mundial. La EM pasó de ser una enfermedad rara a comunicarse 24 nuevos casos entre 1943 y finales de 1960 (nacidos y residentes en las islas). El aumento de la EM se relacionó con la transmisión de una infección por parte de las tropas británicas a la población nativa. Sin embargo, aunque este parece el ejemplo más convincente ante la posibilidad de la participación de agentes infecciosos en el desarrollo de EM, esta relación causa-efecto no ha podido demostrarse con certeza (Kurtzke 1975).

### 2.3.4 Edad de inicio

La edad inicio se presenta raramente antes de los 10 años de edad tan solo en un 2% de la población, y después de los 60 en el 10%. El 70% de los casos aparece entre los 20 y 40 años. Las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad (v. apartado 2.8) suelen tener una edad de inicio entre 25-29 años; transformándose, en muchos casos, a formas progresivas secundarias entre los 40-44 años. Las formas progresivas primarias tienen una edad de inicio a los 35-39 años (Fernández et al. 2005).

### 2.3.5 Distribución por sexos

La EM afecta más a las mujeres que a los varones, con un ratio de incidencia de 2:1, estable a nivel general desde el 2008; sin embargo, varía en las formas progresivas primarias, cuya prevalencia es igual o mayor en varones.

La relación entre la prevalencia de enfermedad y el sexo también es adquirida por los emigrantes, siempre y cuando la migración se produzca antes de la adolescencia. Este hecho podría señalar una mayor susceptibilidad de las mujeres a los factores medioambientales que condicionan la enfermedad (Multiple Sclerosis International Federation 2013).

### 2.3.6 Susceptibilidad genética

En una misma zona y en entornos ambientales similares, se observa que la EM afecta más a los caucásicos, mientras que negros y asiáticos son grupos raciales de bajo riesgo. La escasa incidencia en poblaciones con gran homogeneidad genética como los inuit, las tribus indias de América del Norte o los aborígenes australianos, todos ellos en un contexto geográfico de alta incidencia de EM, habla del importante componente genético en el desarrollo de la enfermedad.

La EM tiene mayor incidencia en parientes de primer, segundo y tercer grado de los pacientes con EM. La tasa de recurrencia de EM entre familiares de primer grado varía entre el 1 y el 5%. La correlación es máxima, un 30%, en gemelos homocigotos; siendo mucho menor entre hermanos no gemelos (del 4%). El aumento de riesgo de la EM disminuye a medida que disminuye el grado de parentesco. El sexo del progenitor enfermo y del sujeto en riesgo también influyen en la probabilidad de transmitir o heredar la enfermedad, siendo mayor en las mujeres (Fernández 2000; Otero et al. 2010; Longo et al. 2012).

## 2.4 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La EM es una enfermedad idiopática, es decir, de etiología desconocida. En cualquier caso, se presume un origen multifactorial con la participación e interacción de los cambios en una gama de factores sociales y ambientales con las diferencias genéticas subyacentes. La combinación de estos factores condicionarían, no solo la aparición de la alteración autoinmunitaria patogénica de la de EM, sino también su pronóstico y evolución (Ebers 2008).

### 2.4.1 Factores genéticos

La importancia del componente genético en la EM se pone de manifiesto cuando observamos que es una enfermedad con un gran componente racial, mucho más frecuente en la raza blanca frente a la escasa incidencia en poblaciones con gran homogeneidad; y familiar, demostrado en los estudios sobre gemelos (v. apartado 2.3.6).

La EM es una enfermedad poligénica, de modo que cada uno de los genes implicados contribuye con una cantidad relativamente más o menos variable al riesgo general.

El complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) del cromosoma 6 es la región de susceptibilidad más potente para MS en el genoma, siendo la región de clase II de este complejo (que codifica las moléculas de HLA participantes en la presentación de los antígenos de péptidos extracelulares para las células T) la que contribuye predominantemente a esta susceptibilidad a la EM. Aunque el de clase I fue el primero en ser relacionado con la EM, concretamente en el locus A3 y en el B7, los recientes estudios de rastreo genómico confirman una relación más potente con el HLA de clase II; siendo concretamente la región del HLA-DR2 el principal área de susceptibilidad genética para la EM. El resto de áreas identificadas contribuyen en modo muy marginal. Los loci con una correlación más consistente son el DRB1\*1501, DQA1\*0102 y DQB1\*0602; en especial, la presencia del polimórfico locus DRB1 parece contribuir al riesgo de MS en la modalidad jerárquica dependiente de alelos. El vínculo de mayor peso siempre se detecta con el alelo DRB1\*15:01 (Zabay-Becerril et al. 2004). Recientemente han surgido otros dos nuevos candidatos, el receptor de la interleucina 7 (IL7RA) y el receptor de la interleucina 2 (IL2RA). Una señal secundaria que al parecer protege contra MS está situada en la región de clase I cerca de HLA-C (Fernández 2000; Kaushansky et al. 2015).

### 2.4.2 Factores ambientales

Entre los muchos posibles factores que se barajan como participantes en la génesis o recurrencia de los brotes de la EM, los más importantes son: la vitamina D y la exposición a la luz UV solar, el tabaco y los agentes infecciosos (Ascherio & Munger 2008):

- *Vitamina D y exposición a la luz solar.* La biosíntesis de vitamina D disminuye bajo la poca o nula exposición al sol (fotobiología). El déficit de vitamina D, relacionado con la poca exposición a la luz UV solar, podría explicar la mayor incidencia de EM en determinadas latitudes donde la radiación solar es menor. Parece ser que la Vitamina D ejercería su acción a través de una modulación del sistema inmune y la regulación de diferentes interleucinas, como por ejemplo la inhibición de la IL-12. También se ha visto que el momento de la gestación influiría en la aparición de EM ya que la prevalencia de EM incrementada en la gente nacida en mayo puede reflejar el déficit materno de vitamina D por haber tenido un embarazo en temporada invernal (Pozuelo-Moyano & Benito-León 2013).
- *Tabaco.* El tabaquismo es una exposición evitable se ha identificado con un aumento del riesgo de sufrir EM en un 50% (OR aproximado 1.5) y una peor evolución, así como con un incremento de la mortalidad casi 3 veces más en fumadores que en no fumadores. Este



factor afectaría más a los hombres que a las mujeres (Arruti et al. 2015; Weston & Constantinescu 2015).

- *Agentes infecciosos.* Se postula que los agentes infecciosos pudieran ser uno de los factores etiopatogénicos de la EM. Entre los diferentes agentes infecciosos se encuentran el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTVL-1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr. Este último es el que se asocia más fuertemente, ya que cerca de 100% de los pacientes con EM son seropositivos para el virus de Epstein-Barr comparado con el 90% de los controles. Otro patógeno que se ha señalado como posible participante en la génesis de la EM es la *Chlamydia pneumoniae* (McKay et al. 2015).

Muchos de los pacientes experimentan recaídas tras infecciones respiratorias en las vías altas. Este hecho, podría reforzar la teoría de que en la patogenia de la MS quizás intervenga un mimetismo molecular entre virus y antígenos mielínicos o superantígenos virales, que pueda ser causa de los linfocitos T patógenos.

- *Otros.* Muchos otros factores se han propuesto como posiblemente relacionados con la patogenia o el riesgo de recurrencias de EM. Entre ellos se han citado: estrés psicológico; tipos de dieta; alto nivel educativo y orden de nacimiento en la familia o edad a la que se adquieren las primeras infecciones, que pueden ser un reflejo de las mejores medidas sanitarias y de una exposición más tardía a los agentes infecciosos (*Teoría de la higiene*, cuyos principios fueron propuestos por David P. Strachan (Strachan 1989)); ejercicio; cansancio; calor; punción lumbar; vacunaciones; contraceptivos orales; traumas; operaciones quirúrgicas; o embarazo entre otros.

Concretamente en el embarazo, durante el periodo de gestación, suelen experimentarse menos ataques y con menor gravedad, relacionado con el aumento de hasta 20 veces los niveles de progestágenos y estrógenos; sin embargo, este hecho suele contrarrestarse con un aumento de los ataques en el primer trimestre postparto en relación con la normalización de los valores hormonales y de la respuesta inmune. De esta manera, el cómputo total de ataques no suele modificarse cuando se consideran estos dos periodos juntos.

En el caso del ejercicio, no se ha demostrado un mayor riesgo de recaídas ni de efectos adversos (Pilutti et al. 2014).

## 2.5 PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La EM se define clásicamente como una enfermedad inflamatoria crónica del SNC, de carácter autoinmune, que ocasiona principalmente desmielinización y gliosis, aunque también daño axonal en un grado variable.

Para poder comprender los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la EM hay que considerar la histología básica del SNC: las neuronas, unidad básica del sistema nervioso, tienen como función principal la excitabilidad eléctrica de su membrana plasmática a través de la recepción de estímulos y conducción de impulsos nerviosos (en forma de potencial de acción) entre ellas o con otros tipos celulares como, por ejemplo, las fibras musculares de la placa motora. Los

nervios están constituidos por estos haces de fibras nerviosas. Los axones pueden estar o no recubiertos por la membrana plasmática modificada de tipo helicoidal de unas células gliales, los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en el periférico. Esta membrana, rica en el fosfolípido mielina, constituye la vaina de mielina, cuya función es de aislante eléctrico acelerando así la conducción axonal. Entre cada vaina de mielina existen unos espacios con gran cantidad de canales de calcio, los nódulos de Ranvier. La conducción se realiza en las fibras mielinizadas de forma saltatoria a través de los nódulos de Ranvier, siendo más rápida que en las fibras no mielinizadas.

De este modo, la sustancia blanca (o materia blanca), cuyo nombre se debe al color blanco de la mielina, es la parte del SNC compuesta de fibras nerviosas mielinizadas, actuando como transmisora de los potenciales de acción y coordinadora de la comunicación entre las diferentes regiones del cerebro. Mientras que la sustancia gris está compuesta por los somas y cuerpos neuronales que no poseen mielina, y se asocia principalmente con el procesamiento y el conocimiento.

### 2.5.1 Inmunidad de la enfermedad desmielinizante inflamatoria

En el laboratorio, la Encefalomiелitis Alérgica Experimental (EAE) es el modelo de enfermedad desmielinizante autoinmune e inflamatoria del SNC más importante que intenta reproducir la EM. La proteína mielínica básica (*myelin basic protein*, MBP) es un antígeno de células T en este modelo experimental y probablemente también en la EM de seres humanos (Anderton & Liblau 2008; Longo et al. 2012).

Tanto en la EM como en la EAE, se observan infiltrados inflamatorios y placas de desmielinización en el cerebro y la médula espinal. El principal efector reconocido en la patogenia de la enfermedad desmielinizante inflamatoria era el linfocito CD4-Th1 y las citoquinas proinflamatorias producidas por este tipo celular, IFN- $\gamma$  y IL-12. Sin embargo, nuevos hallazgos reconocen la importancia, a veces variable, de otras células como los linfocitos T tipo CD8, otros tipos de células T (como el Th17), y las células B. El papel y la participación exacta de estas células todavía no se conoce completamente (Fernández et al. 2005; Bennett & Stüve 2009; Awad & Stüve 2010).

El proceso de la patogenia y los factores acabados de describir y que intervienen en ella, se detallan a continuación.

### 2.5.2 Desmielinización

La característica anatomopatológica de la EM es la presencia de múltiples focos o placas de desmielinización (placas escleróticas) distribuidas a lo largo de todo el SNC, con predilección por los nervios ópticos, tronco de encefálico, cerebelo, sustancia blanca periventricular y médula espinal. Clásicamente se ha afirmado que las lesiones de la EM aparecen diseminadas en el espacio, es decir, más de una lesión en el neuroeje; y en el tiempo, más de un episodio de disfunción neurológica.

Las lesiones pueden evolucionar en dos etapas. Una *inicial* o *fase aguda* de desmielinización, que podría ser en todo o en parte reversible y que explicaría los períodos agudos seguidos de mejoría

con regresión de los síntomas; y otra *crónica*, más tardía irreversible que destaca por una desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración axonal y de gliosis.

El proceso primario parece ser de naturaleza inflamatoria. Inicialmente, macrófagos y linfocitos T mielina-específicos, en respuesta a algún estímulo inmunológico, atraviesan la barrera hematocefálica hacia el SNC produciendo una destrucción focal de la mielina. También se advierte afectación del sistema inmunitario humoral; una cantidad reducida de linfocitos B infiltra el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen autoanticuerpos específicos de dicha sustancia. Los axones, al menos en principio, no se ven afectados.

Los oligodendrocitos (células que forman la mielina) desaparecen o disminuyen, y la microglía prolifera contribuyendo a la fagocitosis de la mielina, mientras que prolongaciones astrocitarias infiltran el área hasta provocar una cicatriz glial. A cada uno de estos focos de desmielinización se le denomina *placa*, y con el tiempo puede ocupar cierto volumen y presentar diferentes grados de formación cicatricial. Suelen ser de forma redondeada y oval y a menudo presentan formas alargadas (conocidas como *dedos de Dawson*) que llegan a infiltrar vasos sanguíneos medianos y pequeños. Cada foco suele tener un diámetro inferior a 1,5 centímetros, pero también pueden confluir varios. Cabe observar una dilatación ventricular importante cuando el número de placas en la sustancia blanca cerebral es numeroso. Básicamente se componen de linfocitos y macrófagos. Incluso en lesiones crónicas se han llegado a encontrar células precursoras de oligodendrocitos) (Fernández et al. 2005; Longo et al. 2012).

Las placas aparecen como zonas grisáceas en la superficie de la sustancia blanca del SNC y las coloraciones artificiales de la mielina las muestran como manchas blancas sobre fondo negro. La identificación de estas lesiones como rasgo distintivo de la enfermedad, ya fue realizada por Charcot en 1868, denominando al proceso *esclerose en plaque* (Guerrero 2009).

El número y localización de las placas determinan los síntomas y signos clínicos (diseminación en el espacio), mientras que el intervalo de tiempo entre la aparición de lesiones nuevas marca la evolución del cuadro (diseminación en el tiempo). Los estudios *post mortem* muestran la presencia de lesiones de antigüedad muy variable. Los síntomas precoces de la EM son producidos por la desmielinización (Ferguson et al. 1997; Trapp et al. 1998).

Datos de biopsias y de material de autopsias enfatizan en la heterogeneidad de la lesión. Se han individualizado cuatro patrones anatomopatológicos de desmielinización, según el grado de pérdida de mielina, la localización y extensión de las placas, el patrón de destrucción de los oligodendrocitos, y la evidencia de remielinización y de activación del complemento (Fernández et al. 2005; Bradley et al. 2010):

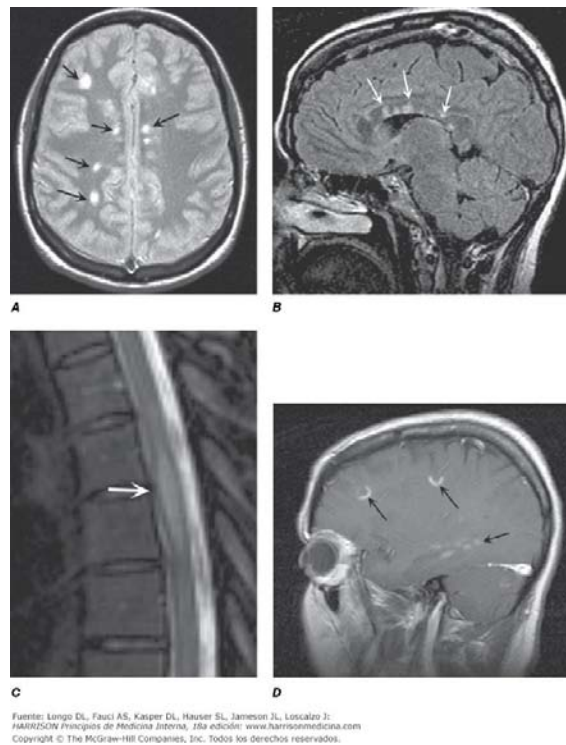
- *Patrón I.* Desmielinización activa perivenular asociada a LT y macrófagos.
- *Patrón II.* Desmielinización asociada a macrófagos con depósito local de inmunoglobulinas y activación del complemento (desmielinización mediada por anticuerpos). Es el patrón más frecuente.
- *Patrón III.* También muestra áreas de desmielinización e infiltrados de LT y macrófagos, pero no centrados en las vénulas. La muerte por apoptosis de los oligodendrocitos en el

borde activo de la lesión es el hallazgo más prominente, junto con la escasa o ausente remielinización (desmielinización asociada a oligodendropatía).

- *Patrón IV.* Se diferencia del anterior por una pérdida más importante de la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin associated glycoprotein, MAG*), en comparación con las otras proteínas mielínicas.

Las lesiones se pueden clasificar en dos grupos: 1) se asemejan a una encefalomiелitis autoinmunitaria, con lesiones principalmente inflamatorias y evidencia de remielinización (I-II); y 2) presentan signos de distrofia oligodendrocitaria y una mínima sustitución (III-IV).

En la siguiente figura se pueden observar las típicas placas escleróticas de la EM:



**Figura 2.4** Signos de MS detectados por MRI.

**A.** Imagen del primer eco axial obtenida de la secuencia con reforzamiento en T2, que muestra múltiples anomalías con señales brillantes en la sustancia blanca, signo típico de MS. **B.** Imagen sagital de FLAIR con reforzamiento en T2 en donde se ha suprimido la señal acentuada del LCR. Este líquido genera una imagen oscura, en tanto que las zonas de edema o desmielinización del cerebro generan una señal acentuada, como se muestra aquí en el cuerpo calloso (flechas). Las lesiones en la porción anterior de este cuerpo son frecuentes en la MS y raras en las vasculopatías. **C.** Imagen espín-eco rápida sagital con reforzamiento en T2 de la columna torácica, que muestra una lesión fusiforme de gran intensidad en la porción media de la médula torácica. Imagen sagital con reforzamiento en T1 obtenida después de administrar ácido dietilnotriaminopentaacético (DTPA) con gadolinio por vía endovenosa, en la que se observan zonas focales en que se ha transgredido la barrera hematoencefálica, que se identifica por regiones con gran intensidad de señal (flechas) (Longo et al. 2012).

### 2.5.3 Remielinización y gliosis

Los estudios anatomopatológicos muestran la presencia de remielinización, que puede ocurrir precozmente e incluso de forma simultánea a la desmielinización. Mientras que en las placas crónicas la remielinización es incompleta y generalmente queda restringida al borde periplaca; en las placas agudas puede producirse una extensa remielinización. Los oligodendrocitos supervivientes o los que se diferencian a partir de neuroblastos pueden remielinizar parcialmente los axones desnudos dando lugar a las denominadas placas sombreadas (*shadow plaques*), que no son más que placas muy bien delimitadas de mielina pálida y *gliosis*. En estas placas de remielinización las vainas de mielina son uniformemente delgadas. La extensión de la remielinización parece depender de la mayor o menor capacidad para llevarla a cabo por parte de los oligodendrocitos o de sus células progenitoras presentes en las lesiones. La recuperación de los síntomas se basa en la resolución del edema inflamatorio y la remielinización parcial. De cualquier forma, las nuevas placas de mielina que se producen no son iguales a las originales en cuanto a su estructura, con internodos más cortos y mielina más fina, lo que origina las secuelas de la enfermedad (Fernández et al. 2005).

### 2.5.4 Daño axonal

Aunque la EM ha sido estudiada como una enfermedad del SNC desmielinizante con preservación relativa de los axones, ya las descripciones histológicas llevadas a cabo por Charcot y Marburg<sup>2</sup> describían la presencia de degeneración axonal en las lesiones de EM.

Los axones también pueden llegar a mostrar destrucción parcial o total, en particular en las lesiones fuertemente inflamatorias. Así, la esclerosis múltiple no es sólo un trastorno que afecta la mielina, y el daño axonal se ha puesto en relación con la discapacidad neurológica irreversible desarrollada por los pacientes. En la corteza cerebral se advierte inflamación y formación de placas y es amplia la desaparición de axones, lo cual denota muerte de las neuronas, en particular en casos avanzados (Longo et al. 2012).

El proceso de destrucción axonal no se conoce realmente. Se postula que el daño a los axones está relacionado directamente con los macrófagos y linfocitos TCD8 invasores y por la liberación de productos tóxicos por parte de la microglía, óxido nítrico (NO) y radicales de oxígeno, así como a través del glutamato, cuyo receptor NMDA se expresan sobre las membranas axónicas desnudas (desmielinizadas) y es tóxico para los oligodendrocitos y neuronas, constituyendo un mecanismo para la penetración del calcio mediada por glutamato y la necrosis celular (Fernández et al. 2005).

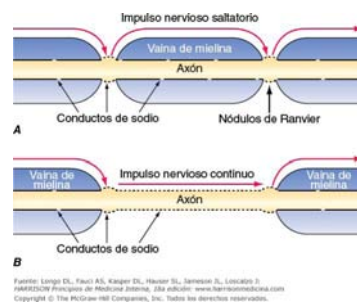
---

<sup>2</sup> Otto Marburg (1874-1948). Figura histórica de la neurociencia, dirigió el Instituto neurológico, primero del mundo en investigación interdisciplinaria del cerebro, entre 1919 y 1938. Reconocido por sus estudiantes decano de los profesores, aún permanece como el neurólogo internacional más prominente. Publicó más de 200 artículos en diversas áreas de la neuroanatomía, neuropatología, neurología y neurocirugía. El impacto de su investigación se refleja en las 800 citas a sus trabajos en las webs modernas de diarios científicos (Triarhou 2008).

## 2.6 FISIOPATOLOGÍA

Las consecuencias electrofisiológicas de los procesos mencionados anteriormente son tales como los retrasos o bloqueos de la conducción, la hiperexcitabilidad axonal, y la generación de potenciales ectópicos.

En condiciones normales, la conducción nerviosa en los axones se realiza de forma saltatoria debido a la función aislante de la mielina; esto es, que el impulso nervioso salta de un nódulo de Ranvier a otro sin despolarizar la membrana axónica sobre la que se encuentra la vaina de mielina. De esta forma, las velocidades de conducción en las fibras mielinizadas son considerablemente mayores (casi 70 m/s) que las generadas en la propagación continua en las no mielinizadas (más o menos 1 m/s) (Longo et al. 2012).



**Figura 2.5** Conducción nerviosa en axones mielinicos y desmielinizados.

**A.** Conducción saltatoria en axones mielinicos que ocurre cuando el impulso nervioso brinca de un nódulo de Ranvier al siguiente. Los conductos del sodio (interrupciones en la línea negra continua) están concentrados en los nódulos en donde se realiza la espolarización axónica. **B.** Después de la desmielinización, conductos del sodio adicionales se redistribuyen en el axón y con ello permiten la propagación continua del potencial de acción del nervio en esa zona a pesar de la ausencia de mielina (Longo et al. 2012).

La desmielinización parcial ocasiona un enlentecimiento en la conducción axonal, responsable del retraso e incluso el bloqueo en la conducción de los potenciales evocados. Esto ocurre cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de canales de  $K^+$  dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. Cuando la alteración ocurre en una vía elocuente, da lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

El bloqueo de la conducción originado por el fenómeno desmielinizante es, a menudo, temporal, antes de que los canales del  $Na^+$  (concentrados originalmente en los nódulos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón desnudo (sin mielina). Al final, la redistribución de estos canales permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado. Este bloqueo es incompleto y afecta a las series de impulsos de alta frecuencia, pero no los de baja frecuencia. En caso de hipertermia corporal, fiebre, ejercicio o alteraciones metabólicas Es posible un bloqueo de conducción variable, lo que puede explicar algunas fluctuaciones típicas de la EM de una hora a otra. Ocurre enlentecimiento de la conducción si los

segmentos desmielinizados permiten sólo la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta).

A pesar de que la conducción en los axones desmielinizados pueda ser reparada por completo, esta persiste más lenta de lo normal, lo cual produce que no sea eficaz a elevadas frecuencias (Fernández et al. 2005). (Longo et al. 2012)

## 2.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la EM dependen del número y localización de las placas y se inician de forma repentina o insidiosa; pudiendo presentarse de forma única o en combinaciones diferentes. Las manifestaciones pueden ser muy variadas en cuanto a gravedad, ya que varían desde un cuadro benigno a otro de afección incapacitante. A veces, se han detectado signos de EM asintomática.

La evolución de la EM suele ser sumamente variable y está marcada por *períodos denominados de exacerbación* (brotes o recaídas) y por *periodos de remisión*; o bien por un *curso progresivo*. Un *pseudobrote* sería el empeoramiento o aparición de síntomas en presencia de fiebre, aumento de la temperatura, o enfermedad sistémica. Con el tiempo, hay menor recuperación tras cada brote, con la consecuente acumulación residual de las diversas secuelas, lo que induce a una progresiva discapacidad e invalidez. En el 85 % de los pacientes las manifestaciones de la enfermedad se presentan en forma de brotes o recaídas.

### 2.7.1 Síntomas y signos de comienzo en la enfermedad

Las primeras manifestaciones son la *alteración de la sensibilidad* en el 40-45% de los casos. Consiste principalmente en parestesias o acorchamiento de uno o más miembros debidos a la alteración del haz espinotalámico. En 40% de los casos los síntomas son atribuibles a *alteraciones motoras* de debilidad o pérdida de control sobre las extremidades.

Otros síntomas menos frecuentes son los producidos por la *afectación del tronco cerebral*, como la disartria, se sitúan alrededor del 25% de los casos. Las *alteraciones visuales* son muy frecuentes en el curso de la enfermedad pero como síntoma de inicio representan únicamente el 20%. Las *lesiones cerebelosas* afectan con menor frecuencia al inicio de la EM (10-20%) y la *afectación cognitiva* y *esfinteriana* raramente se presenta en los primeros estadios de la misma (Fernández et al. 2005)(Longo et al. 2012).

### 2.7.2 Síntomas y signos a lo largo del curso de la enfermedad

Las *alteraciones motoras* son en un 90-95% las más frecuentes, seguidas de las *alteraciones sensitivas* en un 80% y de las *cerebelosas* en un 75%. Se siguen de alteraciones en el *tronco cerebral*, del *control de esfínteres*, *mentales* y *visuales*.

(Bradley et al. 2010; Fernández et al. 2005; Mendibe et al. 2013)

### 2.7.2.1 Trastornos motores

Además de presentarse como síntoma de inicio en un 40%, la *afectación motora* está presente en un 90-95% de los pacientes a lo largo de la enfermedad. En términos generales, los pacientes presentan un patrón característico, expresión del compromiso de la primera motoneurona, con espasticidad muy marcada. La afectación de las extremidades inferiores es más frecuente que las superiores, siendo además los síntomas más exacerbados en las inferiores cuando se presentan conjuntamente con las superiores. La afectación motora se expresa como dificultades de la marcha, debilidad en los miembros (paresia o incluso plejía), menor destreza en las tareas finas, clonus y espasmos.

La *debilidad* aparece en un 80% de los casos a lo largo de la enfermedad. En la EM, la debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica que corresponde al tipo de neurona motora superior y a menudo se acompaña de otros signos piramidales como espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski.

La *espasticidad*, muy común en más del 30% de los sujetos con MS, es generalmente resultado de una lesión espinal en la que se ve afectada la primera motoneurona, lo que produce una interrupción de la vía inhibitoria motora descendente espinal e hiperactividad de la motoneurona alfa. Desde el punto de vista neuroquímico, aunque se desconoce exactamente el papel de los neuromoduladores en la regulación del movimiento y el tono muscular, se produce una estimulación de las neuronas excitatorias glutamatérgicas y una inhibición de las neuronas inhibitorias GABA. También se ha implicado la proyección cerúleo-espinal, la cual modula la actividad de las motoneuronas espinales adrenérgicas.

En este síntoma se observa un aumento del tono muscular, es decir una resistencia del músculo al estiramiento pasivo. Suele afectar generalmente a los miembros inferiores, aunque también puede presentarse en los superiores. La espasticidad se acompaña a menudo de espasmos musculares dolorosos, espontáneos e inducidos por movimiento; disminución de los reflejos de estiramiento y debilidad muscular. A menudo interfiere en la capacidad de desplazarse y en la vida diaria. También puede dificultar el sueño. En ocasiones, la espasticidad puede representar un apoyo al peso corporal durante el desplazamiento, por lo que en estos casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio.

La *amiotrofia* es una manifestación secundaria a la afectación de las motoneuronas en la EM puede ocurrir y suele afectar a los pequeños músculos de las manos.

La *fatiga* es característica de esta enfermedad, aparece en el 53-95% de los pacientes. No se conoce la base fisiopatológica de la fatiga en la EM. Se describe como el cansancio físico que no se correlaciona con el grado de actividad realizado. Se acentúa más durante el día y se alivia parcial o totalmente con el descanso. La fatiga se puede exacerbar por el incremento de la temperatura, esfuerzo excesivo para realizar actividades cotidianas, depresión o por trastornos del sueño. Además, es un síntoma que puede ser muy limitante de la calidad de vida (CdV), siendo el más frecuente para la incapacidad laboral en la EM (Penner et al. 2015; Mendibe et al. 2013).



### 2.7.2.2 Trastornos de coordinación

Las lesiones del cerebelo y sus conexiones dan lugar a dificultad de coordinación en los brazos, temblor de intención en los miembros y la cabeza, alteración de la marcha por ataxia y nistagmo. También puede producirse la *disartria cerebelosa* típica y bastante frecuente en la EM (11% de los pacientes), particularmente en casos crónicos avanzados, la denominada *habla escandida*.

Los síntomas cerebelosos a menudo se presentan junto con los debidos a afectación piramidal.

### 2.7.2.3 Trastornos sensitivos

Los síntomas sensitivos son frecuentes en el inicio de la EM alrededor del 40% de los casos; sin embargo, también ocurren en casi todos los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad en el 80%.

El *dolor* se presenta en más del 50% de los pacientes con EM. La prevalencia del dolor varía enormemente de unos estudios a otros, aunque los márgenes podrían estar entre el 29 y el 86% (Bermejo et al. 2010). Este porcentaje disminuye si se considera únicamente el dolor crónico hasta el 18%. Algunos experimentan dolores severos, lancinantes en las extremidades; otros aquejan disestesias muy persistentes y a menudo quemantes. Los pacientes con espasticidad, otro síntoma frecuente en la EM, refieren a menudo espasmos dolorosos. El dolor de espalda también suele presentarse en la EM, generalmente debido a malas posturas o trastornos de la marcha asociados a debilidad y espasticidad. Puede producirse dolor radicular en ausencia de patología compresiva (Beiske et al. 2004; Foley et al. 2013).

Los pacientes también suelen referir *parestesia* como punzadas, comezón, hormigueo, prurito o ardor doloroso. Suele ser más frecuente la sensación positiva que la ausencia o disminución de sensibilidad.

### 2.7.2.4 Trastornos visuales

La *neuritis óptica* (NO) es una de las manifestaciones más comunes en la EM, presentándose en un 20% de los casos. Se produce pérdida de agudeza visual en uno o en ambos ojos, acompañada generalmente dolor, penumbra visual o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Entre el 11%-85% de los pacientes que presentan NO como primer síntoma desarrollarán una EM (Foroozan et al. 2002; Boomer & Siatkowski 2003; Mendibe et al. 2013).

### 2.7.2.5 Trastornos oculomotores

La *diplopía* puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (OIN) o de parálisis del VI par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto) (Longo et al. 2012).

La *oftalmoplejía internuclear* (OIN) afecta la motilidad ocular horizontal y se caracteriza por pérdida de aducción unilateral. En el ojo en aducción se observa nistagmo acentuado con una pequeña desviación asimétrica. La convergencia está preservada. Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial ipsilateral. La OIN bilateral es un signo casi patognomónico de EM (Longo et al. 2012; McNulty et al. 2014).

La *visión borrosa* en la MS puede ser consecuencia de la neuritis óptica o de la diplopía; siendo la causa la diplopía si el síntoma se resuelve con la oclusión de un ojo.

#### 2.7.2.6 Trastornos de otros pares craneales

La parálisis facial periférica suele asociarse con *mioquimias* en la hemicara parética y en ocasiones con paresia del VI par craneal; se recupera rápidamente y no suele dejar espasmo.

El *vértigo* se presenta en un 30-50% de los pacientes y puede aparecer de repente por lesiones en el tronco encéfalo (Bradley et al. 2010; Longo et al. 2012).

#### 2.7.2.7 Trastornos esfinterianos y sexuales

La extensión de la disfunción de esfínteres y sexual frecuentemente es paralela al grado de afectación motora en las extremidades inferiores.

Los *trastornos de micción* ocurren en un 78% de los pacientes en algún momento de la evolución (Mendibe et al. 2013).

Durante la micción refleja normal, la relajación del esfínter vesical (con inervación adrenérgica  $\alpha$ ) se coordina con la contracción del músculo detrusor en la pared vesical (inervación colinérgica muscarínica).

La *hiperreflexia del detrusor* por alteración de la inhibición suprasegmentaria causa polaquiuria, urgencia, nicturia y vaciamiento vesical incontrolado.

La *disinergia esfinteriana del detrusor* es propiciada por pérdida de la sincronización entre los músculos detrusor y del esfínter, lo que causa dificultad para iniciar, o interrumpir (o ambos) el chorro de la orina. Se produce así titubeo urinario, retención urinaria, incontinencia por rebosamiento e infecciones recurrentes (Longo et al. 2012).

El *estreñimiento* se presenta en más del 30% de los pacientes (Longo et al. 2012) y suele ser debido a la disminución de la movilidad general. La incontinencia fecal es menos frecuente, presentándose en un 15%; pero puede ser un factor socialmente adverso (Longo et al. 2012).

Los *síntomas sexuales* son también comunes en la EM. Aproximadamente el 20% de los pacientes llegarán a ser menos activos, mientras que el 50% serán completamente inactivos. La disfunción sexual se puede manifestar con disminución de la libido y de la sensibilidad en genitales, impotencia en varones y disminución de la lubricación vaginal o espasmo de los aductores en mujeres (Bradley et al. 2010; Longo et al. 2012).

### 2.7.2.8 Trastornos cognitivos

Alrededor del 40-65% de los pacientes presenta deterioro cognitivo, pudiendo aparecer desde el inicio de la enfermedad (Amato et al. 2010). Las alteraciones más frecuentes suelen aparecer en la memoria, atención, abstracción, dificultad para la solución de problemas, lentitud en el procesamiento de la información y problemas de desplazamiento entre las tareas cognitivas. Ocasionalmente la disfunción cognitiva es lo suficientemente acentuada como para entorpecer las actividades de la vida diaria. La demencia franca es infrecuente, presentándose en menos del 5% de los afectados por EM (Bobholz & Rao 2003; Jongen et al. 2012).

### 2.7.2.9 Trastornos psiquiátricos/psicológicos

Aproximadamente el 50% de los pacientes aquejan síntomas afectivos, siendo la *depresión* el más frecuente. Esta puede ser parte de la propia enfermedad, reactiva o endógena; pudiendo contribuir a la fatiga. La *euforia* es poco común y sólo se observa en menos de 20% de los enfermos (Longo et al. 2012).

### 2.7.2.10 Síntomas paroxísticos

Los síntomas paroxísticos quizá los propicien descargas espontáneas que se originan en los bordes de placas desmielinizadas y se propagan a fascículos de sustancia blanca vecinos.

El *signo de Lhermitte* es característico de la EM en un 30% de los enfermos en algún momento de la enfermedad (Mendibe et al. 2013). Se describe como un síntoma sensitivo transitorio que consiste en una sensación de descarga eléctrica que desciende a lo largo de toda la médula espinal e incluso de las extremidades con la flexión del cuello (Bermejo et al. 2010; Khare & Seth 2015).

El *fenómeno de Uhthoff* es propio de la EM. Consiste en un empeoramiento de los signos y síntomas ya existentes cuando se producen pequeños aumentos de la temperatura (por ejemplo una ducha caliente, ejercicio o fiebre). Probablemente es debido a bloqueos de la conducción que se alcanzan con temperaturas bajas en las fibras desmielinizadas.

La *neuralgia del nervio trigémino* es un dolor facial muy breve y lancinante desencadenado a menudo por un impulso aferente que llega de la cara o los dientes.

Otros síntomas que pueden aparecer son contracciones tónicas de una extremidad, la cara o el tronco (crisis tónicas); disartria y ataxia paroxísticas; perturbaciones paroxísticas de la sensibilidad y otros síndromes menos definidos (Longo et al. 2012; Mendibe et al. 2013).

## 2.8 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Como se ha comentado, la EM puede cursar con periodos de exacerbación y remisión; o bien de forma progresiva hacia una discapacidad. Aproximadamente en un 85% de los pacientes con EM el comienzo clínico de la enfermedad se produce con la aparición brusca de los síntomas y signos. Posteriormente, el curso clínico puede caracterizarse por la aparición de episodios agudos de empeoramiento (brotes), por un empeoramiento progresivo de la incapacidad, o por una combinación de ambas formas. El consenso internacional reconoce cuatro patrones clínicos (Fernández et al. 2005; Longo et al. 2012):

- *EM recurrente-remitente (EMRR)*. El 85% de los casos de EM se inicia con este cuadro clínico. La edad de inicio suele ser entre 25-29 años. Los pacientes con EMRR sufren brotes con o sin recuperación completa, y permanecen estables entre estos episodios. Aproximadamente en un 50% de los pacientes con EMRR, la enfermedad se convierte a una EM progresiva secundaria (EMPS) en el plazo de 10 años desde el comienzo de la enfermedad.
- *EM progresiva secundaria (EMPS)*. Tras 10-20 años de una EMRR, aparece la fase de progresión secundaria entre 40-44 años. Para pacientes con EMRR, el riesgo de desarrollar EMPS es cercano al 2% por año, con lo que la mayor parte de EMRR finalmente evolucionará a EMPS. Se caracteriza por una progresión continua de la incapacidad con o sin brotes sobreañadidos.
- *EM progresiva primaria (EMPP)*. Los pacientes con EMPP sufren una progresión de la enfermedad desde el comienzo, sin brotes sobreañadidos. Aproximadamente un 15% de los pacientes con EM presenta este último patrón clínico. Este subtipo difiere de la EMRR patológica, inmunológica y clínicamente, presentándose generalmente en personas de edad más avanzada (cerca de los 40 años) y la razón mujer:hombre es 1:1, o incluso mayor en los varones.
- *EM progresiva recurrente (EMPR)*. Es un subtipo de la forma EMPP. Los pacientes con EMPR sufren una progresión gradual de su incapacidad desde el comienzo de la enfermedad que, posteriormente, en algún momento se acompaña de uno o más brotes. Este patrón clínico afecta aproximadamente al 5% de los pacientes.

Las formas benignas y fulminantes están reconocidas. Se denominan formas benignas aquellas que tras 10-15 años de evolución permiten desarrollar una vida normal; la presentan el 10%-20% de los pacientes. La enfermedad de Devic, la esclerosis concéntrica de Baló y particularmente la enfermedad de Marburg son variantes fulminantes de la EM, que llevan a una discapacidad temprana e incluso la muerte (v. apartado 2.10) (Bradley et al. 2010; Farreras Valentí & Rozman 2012).

## 2.9 PRONÓSTICO

La expectativa de vida tras el diagnóstico de la enfermedad es de 25-35 años. La mayoría de los pacientes con EM sufren una incapacidad progresiva. Quince años después del diagnóstico, menos del 20% de los pacientes con EM no tiene ninguna limitación funcional, el 50% a 60% de los pacientes necesita ayuda para caminar, el 70 % tiene limitaciones o son incapaces de realizar las principales actividades de la vida diaria, y el 75% no tiene trabajo. La expectativa de vida tras el diagnóstico de la enfermedad es de 25 años en el 85% de los casos.

La muerte en pacientes de EM suele producirse por la propia enfermedad, siendo esta la principal causa de muerte en estos pacientes (40,8%). Otras causas son neumonía (25,4%), cáncer (18,5%), enfermedades cardiovasculares (13,9%) y enfermedades respiratorias no infecciosas (10,0%) y suicidio (Scalfari et al. 2013; Jick et al. 2014); aunque la incidencia de estas causas pueden variar de unos estudios a otros. Las muertes por infecciones, enfermedades cardiovasculares y suicidio son mayores en relación con la población general (Pompili et al. 2012; Manouchehrinia et al. 2015).

Un estudio indica que la supervivencia media desde el nacimiento en la población con EM es de 75.9 años vs. 83.4 años en la población control (Marrie et al. 2015).

## 2.10 VARIANTES DE LA EM

Otras formas atípicas de la EM, si bien hay quien las considera enfermedades distintas, son la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD), la enfermedad de Marburg, la enfermedad de Schildler, la esclerosis concéntrica de Baló (ECB) y las formas pseudotumorales de EM. Entre ellas, quizás las más destacadas son (Longo et al. 2012):

- *Neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic.* Es una enfermedad desmielinizante que afecta de forma exclusiva al nervio óptico y la médula espinal. Se ha discutido mucho sobre su asociación con la EM; sin embargo, actualmente parece bastante claro que es una entidad diferenciada tanto por su curso clínico y fisiopatología, como por los hallazgos de imagen y laboratorio.
- *EM aguda (variante de Marburgo).* Es un proceso desmielinizante que puede llegar a progresar de forma inexorable a la muerte en uno o dos años. Por lo general no hay remisión. Un trastorno regulado por anticuerpos parece ser el causante en la mayor parte de los casos. Se desconoce la causa de la variante de Marburgo y no se sabe si este síndrome constituye una forma extrema de MS u otra enfermedad.

## 2.11 DIAGNÓSTICO

La EM puede ser diagnosticada con fiabilidad mediante una biopsia o una autopsia *post mortem*. Sin embargo, el diagnóstico en vida se realiza de forma clínica, mediante la aplicación de criterios no invasivos. Además, se pueden realizar diferentes pruebas paraclínicas (ya sea de laboratorio o de gabinete) para apoyar el diagnóstico clínico como la resonancia magnética (RM), pruebas de potenciales evocados en el electroencefalograma (EEG) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Fernández et al. 2005).

El diagnóstico de la EM se basa en dos pilares: 1) la demostración de la diseminación de las lesiones en el espacio y en el tiempo, es decir, la afectación de diferentes regiones del sistema nervioso central y en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad; y 2) exclusión de otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de EM y la demostración de otros hallazgos característicos de la enfermedad en RM y LCR.

### 2.11.1 Criterios diagnósticos

Los últimos criterios de diagnóstico admitidos internacionalmente son los criterios de McDonald, que se establecieron en 2001 (McDonald et al. 2001) y fueron revisados en 2010. Los criterios son fundamentalmente clínicos, apoyados por las pruebas diagnósticas, que pretenden demostrar la diseminación en el espacio y en el tiempo cuando la clínica es insuficiente (Polman et al. 2011). La tabla 2.1 muestra los criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM.

La *resonancia magnética* (RM) ha supuesto una revolución el diagnóstico de la EM, ya que permite detectar lesiones características desmielinizantes y establecer el criterio de diseminación espacial y temporal. La RM realizada en el momento del diagnóstico tiene especial valor predictivo para la conversión de un síndrome clínico aislado en EM clínicamente definida (aparición de un segundo brote).

Los *potenciales evocados* evalúan la conducción de las vías nerviosas en el SNC, mediante la aplicación de un estímulo y el registro de la respuesta en otro punto de la vía. Cuando existe una pérdida de mielina, la velocidad de conducción disminuye y aumenta la latencia. En el caso de la pérdida de axones, disminuye la amplitud de la onda.

En el *análisis del LCR* en EM se demuestra la síntesis intratecal de IgG. El aspecto del LCR de los pacientes con EM suele ser normal, transparente, incoloro y de presión normal. En el 60% de los pacientes el número de células es normal (la mayor parte linfocitos T), las proteínas totales y la albúmina son normales o están ligeramente elevadas en el 40 y el 20-30% de los casos, respectivamente. Un hallazgo característico es la elevación relativa, con respecto a las demás proteínas, de las inmunoglobulinas (normal hasta el 11-12% de las proteínas totales), sobre todo de la IgG (normal hasta 4 mg/100 mL), lo que implica síntesis intratecal. El índice IgG se considera normal por debajo de 0.66 (Fernández et al. 2005).

**Tabla 2.1** Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM-2010 (Polman et al. 2011).

Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones <b>O</b> Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➤ $\geq 1$ lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratectorial, o médula espinal); <b>O</b> ➤ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por ➤ Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; <b>O</b> ➤ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; <b>O</b> ➤ Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➤ $\geq 1$ lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratectorial, o médula espinal); <b>O</b> ➤ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC <b>y</b> Diseminación en tiempo demostrada por ➤ Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; <b>O</b> ➤ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; <b>O</b> ➤ Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) y por lo menos 2 de estos 3 criterios: ➤ Diseminación en espacio en el cerebro basada en $\geq 1$ lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratectorial; ➤ Diseminación en espacio en la médula espinal basada en $\geq 2$ lesiones T2; <b>O</b> ➤ LCR positivo

### 2.11.2 Diagnóstico diferencial

Los criterios de McDonald pueden bastar para el diagnóstico de la EM cuando la presentación clínica de una esclerosis múltiple es típica. Sin embargo, en ocasiones el cuadro es aislado y no cumple dichos criterios o bien es atípico o con un contexto epidemiológico poco sugerente. Existen muchas causas de déficit neurológico que pueden imitar una EM, sobre todo en fases precoces.

En el diagnóstico diferencial de la EM se incluyen, entre otras patologías, las *enfermedades inflamatorias* (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic), *enfermedades infecciosas* (enfermedad de

Lyme, neurosífilis, enfermedad de Wipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas), *enfermedades vasculares* (síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad, embolia múltiple, cerebral dominante autosómica, arteriopatía, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), malformaciones vasculares cerebrales o medulares, vasculitis primaria del sistema nervioso central, síndrome de Susac), *enfermedades degenerativas y genéticas* (ataxia y paraplejas hereditarias), *enfermedades metabólicas* (defecto de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, citopatía mitocondrial, defecto adquirido de cobre, enfermedad de Fabry), y *otras* como encefalomiелitis aguda diseminada, síndromes paraneoplásicos, mielopatía cervical o Arnold-Chiar (Álvarez-Cermeño et al. 2007; Longo et al. 2012).

## 2.12 EVALUACIÓN DE LA EM

La naturaleza de afectación multifocal de la EM, su gran variabilidad tanto en la evolución como en su comienzo, así como su curso impredecible, dificultan en gran medida la valoración de los defectos funcionales que produce. De la misma manera, existe una gran variabilidad interindividual que refuerza esta dificultad. Por tanto, la comparación de incapacidades (por ejemplo la disminución de la agudeza visual o el trastorno de la marcha entre otros) en relación con alteraciones motoras, sensitivas, cerebelosas o de otra índole, requiere una cuantificación que puede resultar inexacta.

En la evaluación de la EM, debido al proceso neurodegenerativo, debemos tener también en cuenta que es una enfermedad fuertemente asociada a deterioros notables en la calidad de vida (CdV) de los pacientes. La valoración de los cambios en la CdV complementa los datos clínicos, siendo cada vez más empleados para proporcionar un panorama más amplio y detallado de los resultados clínicos centrados en el paciente (Miller et al. 2010).

A pesar de la dificultad de la valoración y cuantificación de las alteraciones que produce la EM, esta es absolutamente imprescindible para poder comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y poder realizar así valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos en la práctica diaria y en ensayos clínicos controlados.

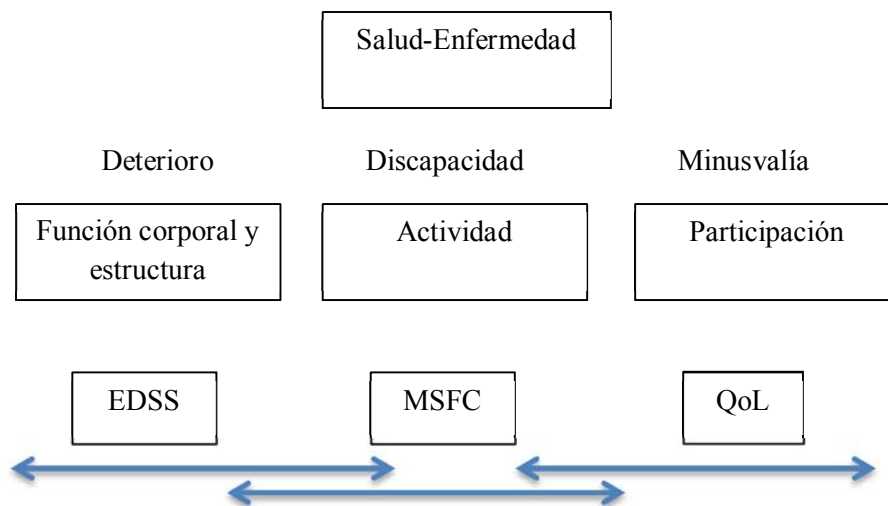
A la hora de evaluar la afectación de la EM, y de cualquier otra enfermedad, es importante tener en cuenta tres conceptos distintos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades tienen como consecuencia la aparición de deterioro, discapacidad (limitación de la actividad) y minusvalía (restricción en la participación); el modelo de Clasificación Internacional de Función, Discapacidad y Salud (*International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF*) de la OMS (World Health Organization 2001; Fernández et al. 2005):

- *Deterioro (impairment)*. Deficiencia o falta de función. El deterioro se refiere a la pérdida o anomalía en las funciones psicológicas, fisiológicas o anatómicas (por ejemplo, la amputación o parálisis de una pierna o pérdida de un ojo o atrofia del nervio óptico). No tiene relación con la capacidad funcional, por lo que un paciente puede puntuar con afectación de las escalas de deficiencia sin que necesariamente esto repercuta para nada en su vida (por ejemplo, una alteración de un campo visual de un ojo o la presencia de una hiperreflexia con signo de Babinski). La OMS utiliza el concepto equivalente de “función corporal y estructura” (*body function & structure*). En este trabajo se utilizará este término.



- *Discapacidad (disability)*. Limitación o pérdida de capacidad para desarrollar una actividad considerada normal para el individuo (por ejemplo, para las actividades básicas de la vida diaria, limitación para caminar sin ayuda o dificultad o imposibilidad para leer o vestirse). Tiene que ver con la pérdida o limitación funcional resultante de la deficiencia. La OMS positiviza el término de “discapacidad” por el de “actividad” (*activity*); en resumen, lo que hace un individuo.
- *Minusvalía*. Desventaja social (*handicap*). Es la consecuencia del deterioro y la discapacidad; que introducen limitaciones en el desempeño del papel considerado normal para una persona, hasta originar finalmente una limitación de la participación en la vida personal, familiar o social; si bien esta repercusión depende en gran medida del tipo de trabajo desarrollado y el medio (país, raza, sociedad, etc.) en el que el paciente se desenvuelve. El factor de minusvalía es el que más puede llegar a repercutir en la vida sociolaboral del enfermo. La OMS recomienda utilizar el término “participación” (*participation*).

La siguiente figura muestra las consecuencias de la afectación neurológica y relación con las medidas utilizadas:



**Figura 2.6** Consecuencias de la EM y relación con las escalas utilizadas (modificado de (Álvarez-Cermeño et al. 2007)).

EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite Scale.

Existen múltiples instrumentos o escalas que intentan cuantificar estos aspectos para disminuir la variabilidad entre distintos observadores e incluso en un mismo observador. Idealmente estas escalas deberían ser objetivas, cuantificables, sensibles, específicas, reproducibles, válidas, fáciles de utilizar y clínicamente relevantes.

Aunque la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke 1983) todavía es una escala básica y muy utilizada en la EM, en los últimos años han aparecido instrumentos de medida que la

complementan (Meyer-Moock et al. 2014). Así, se dispone de otras escalas que miden el grado de discapacidad, de fatiga, alteraciones de la movilidad, alteraciones cognitivas o psicológicas, espasticidad o CdV entre otras, que se utilizan cada vez más (Uitdehaag 2014; Karabudak et al. 2015).

Se debe comentar que la falta de correlación entre las distintas escalas corrobora el hecho de que estas miden aspectos complementarios de la EM, si bien muchas evalúan aspectos comunes. Así, no se dispone en la evaluación de la EM de una sola escala que pueda proporcionar una relación de la afectación de la EM en las capacidades funcionales y sociales del enfermo. De hecho, como se ha comentado, la complejidad de la enfermedad tanto intra como interindividual, hace casi obligatorio la utilización de diferentes escalas para poder obtener un resultado fiable sobre dicha afectación.

A continuación se comentan algunas de las herramientas más utilizadas en la evaluación de la EM. Igualmente, también se detallan otras escalas también utilizadas en los estudios seleccionados y que serán objeto de análisis en esta revisión sistemática.

Es frecuente utilizar escalas numéricas (*Numerical Rating Scales*, NRS), las cuales utilizan un rango de puntuación generalmente de 0-10 o bien de 0-100. Generalmente, una mayor puntuación indica mayor afectación.

Las escalas visuales analógicas (*Visual Analogue Scales*, VAS) son otro tipo de escalas de uso frecuente, las cuales se basan en una línea recta de una determinada longitud. Se asigna un valor determinado cada cierta distancia. Generalmente, una mayor puntuación indica mayor afectación.

Además, en la evaluación del paciente, este puede adquirir una especial relevancia cuando se utilizan los diarios, en los cuales el paciente debe registrar su propia evaluación sobre una determinada variable. Este tipo de registros consumen tiempo para el sujeto e influyen en el comportamiento. Además se basan en el cumplimiento del paciente. Los diarios requieren un alto nivel de adhesión (Kragt et al. 2011).

Puesto que la mayoría de las escalas se conocen por su nombre en inglés y muchas de ellas aún no están traducidas al castellano, a continuación se nombrarán por su nombre anglosajón.

## 2.12.2 Función corporal y estructura

- *Expanded Disability Status Scale* (EDSS, Escala Expandida del Estado de Discapacidad). También llamada Escala de Discapacidad de Kurtzke. Aunque históricamente no es la primera escala utilizada en EM, sí fue la primera en recibir un reconocimiento generalizado y universal. La EDSS es la modificación de la *Disability Status Scale* (DSS), introducida por Kurtzke en 1955 y que pretendía recoger las afectaciones funcionales relevantes para caracterizar la incapacidad funcional y basarse en datos de exploración; sólo la función vesicoesfinteriana se obtenía por anamnesis. En 1983, el mismo autor presenta la EDSS, cuya mejora permitía una medida del empeoramiento mucho más ajustado que el de la DSS. Actualmente es una de las escalas más utilizadas para evaluar la situación funcional de las personas con EM. La EDSS, en contra de lo que parece decir su nombre, es una

escala que mide el deterioro (función corporal y estructura) y no la discapacidad (actividad), aunque sí está condicionada por algún factor de discapacidad.

Evalúa la afectación de 8 sistemas funcionales (piramidal (motriz), cerebelar, tronco de encéfalo, sensibilidad, vesicoesfinteriano (vejiga e intestino), visión, mental y otros). Sin embargo, está muy condicionada por la capacidad de deambulación (medida de discapacidad). Es una escala ordinal, por lo que los cambios de un punto a otro en la escala no son similares en cuanto a su significado funcional. La variabilidad interobservador depende del entrenamiento, por lo que es necesaria antes de su utilización la previa formación de los evaluadores. Mayor puntuación indica mayor afectación (Izquierdo & Peña 2003; Fernández et al. 2005; Cadavid et al. 2010).

- *Brainstem functional systems score*. Esta es una de las subescalas que se valoran en la EDSS, la cual mide la afectación del tronco de encéfalo (nistagmo, disartria, capacidad para tragar o hablar). Se menciona aquí porque uno de los estudios incluidos reportó el resultado (Killestein et al. 2002).
- *Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC, Escala Funcional Compuesta de EM)*. Es un instrumento que se emplea cada vez más en la EM y ha demostrado gran sensibilidad en la evaluación de ensayos clínicos de gran importancia. Esta es una escala multidimensional que evalúa los aspectos clínicos más relevantes de esta enfermedad: función cognitiva (no evaluada en la EDSS), función de los miembros superiores (MMSS) y función de los miembros inferiores (MMII). Cada una de estas dimensiones, evaluadas por tres escalas, son relativamente independientes entre ellas en su curso evolutivo y presentan correlación con la EDSS. Mayor puntuación global indica menor afectación. Las escalas que componen la MSFC son (Cutter et al. 1999; Ontaneda et al. 2012; Rosti-Otajärvi et al. 2008):
  - *Timed 25-Foot Walk (T25-FW, Prueba de los 25 pies o 7.6 metros)*. Cuantifica la funcionalidad de los MMII. Medida cuantitativa de la movilidad. Al paciente se le indica que ande hasta una marca situada a 7.625 metros de forma segura y tan rápidamente como pueda. El tiempo se calcula a partir de la iniciación de la instrucción para iniciar la marcha y termina cuando el paciente ha alcanzado la marca de 25 pies. Se hace dos veces, y se permite el uso de dispositivos de ayuda para andar. Además se proporcionan instrucciones especiales de puntuación para los pacientes que son incapaces de completar la evaluación debido a la gravedad del deterioro. Se toma nota del tiempo en segundos y décimas que se tarda en andar estos metros. Mayor puntuación indica mayor afectación (Kieseier & Pozzilli 2012; Cohen et al. 2014).
  - *9-Hole Peg Test (9-HPT, Prueba de los nueve palitos)*. Es una medida cuantitativa de la función de los MMSS. El paciente debe introducir nueve palitos, uno a uno, en los agujeros del dispositivo, y después retirarlos también uno a uno. Se realizará dos veces con la mano dominante y dos con la no dominante. La variable a cuantificar es el tiempo, en segundos y décimas, que tarda en introducir y retirar los nueve palitos. Mayor puntuación indica mayor afectación (Koch et al. 2014).
  - *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, Prueba de Adición Seriada en Pasos)*. Velocidad de procesamiento auditivo y la memoria de trabajo. Mide la atención,

velocidad de procesamiento y la capacidad de cálculo. El paciente escuchará un número de una cinta cada tres segundos durante tres minutos, y deberá sumar cada nuevo número al inmediatamente anterior. Se cuantificará el número de aciertos sobre 60 posibles. Mayor puntuación indica menor afectación (Gronwall 1977; Tombaugh 2006).

- *Timed 10-m Walk* (Prueba de los 10 metros). El individuo camina sin ayuda la distancia de 10 metros (32.8 pies) y el tiempo se mide en los intermedios 6 metros (19.7 pies) para permitir la aceleración y desaceleración. Los pacientes pueden utilizar dispositivos de ayuda al hacer esta tarea en las dos escalas. La tarea se hace tres veces y se mide el tiempo. Esta prueba utiliza una metodología parecida a la T25-FW. Mayor puntuación indica mayor afectación. (Amatachaya et al. 2014).
- *Hauser Ambulation Index* (AI, Índice de Ambulación de Hauser). Mide la movilidad, evaluando el tiempo y el grado de asistencia requerida para caminar 25 pies. Se le pide al paciente que camine un curso de 25 pies de una forma rápida y segura. El examinador registra el tiempo y el tipo de asistencia necesario (por ejemplo, bastón, andador, muletas). Aunque se mide el tiempo en caminar del paciente, este no se usa directamente sino que se utiliza en combinación con otros factores para calificar al paciente en una escala ordinal con 11 gradaciones. La escala de calificación tiene categorías para los pacientes que no pueden caminar. Mayor puntuación indica mayor afectación (Hauser et al. 1983).

La IA es similar y ha sido sustituida en gran medida por la T25-FW. Mientras que la IA utiliza una calificación clínica ordinal de una categoría de rendimiento, el T25-FW mide el tiempo real que se necesita para completar la tarea.

- *UK Neurological Disability Scale* o *Guy's Neurological Disability Scale* (UKNDS/GNDS, Escala Neurológica de Discapacidad de UK o Escala de Discapacidad Neurológica de Personas). Es un cuestionario que proporciona información de 12 dominios funcionales (cognición, estado de ánimo, visión, habla, deglución, función del miembro superior, función del miembro inferior, control de la vejiga, control intestinal, sexual, fatiga y otros). Los dominios se clasifican de acuerdo a su gravedad y el impacto en los pacientes. Mayor puntuación indica mayor afectación (Sharrack & Hughes 1999; Rossier & Wade 2002).

Esta escala se considera también como un instrumento para evaluar la CdVRS.

- *Rivermead Mobility Index* (RMI, Índice de Movilidad Rivermead). Es una medida de la capacidad de movilidad cuantificada usando 15 actividades de la vida diaria (por ejemplo, moverse de la cama a una silla sin ayuda). Mayor puntuación indica menor afectación (Hsieh et al. 2000).
- *Motricity Index* (MI, Índice de Motricidad). El clínico valora de forma subjetiva la potencia muscular de los MMSS y MMSS. Mayor puntuación indica menor afectación (Collin & Wade 1990).
  - *Motricity Index-arms*. Se valora la potencia muscular evaluando la capacidad de pinzamiento, flexión del codo, abducción del hombro y dorsiflexión del tobillo.

- *Motricity Index-legs*. Se valora la potencia muscular evaluando la capacidad de extensión de la rodilla y la flexión de la cadera.
- *Multiple Sclerosis Walking Scale-12* (MSWS-12). Escala subjetiva de 12 ítems que mide la capacidad de caminar en pacientes con EM. Mayor puntuación indica mayor afectación (Hobart et al. 2003).
- *Walking Score-VAS*. Evalúa de forma subjetiva la capacidad de caminar. El estudio incluido en esta revisión sistemática que utiliza esta escala asigna mayor puntuación a una mayor afectación (Killestein et al. 2002).

Otras escalas o subescalas incluidas en otros aspectos de evaluación de la EM y que específicamente valoran deterioro/discapacidad son (v. apartado 2.12.13.2):

- *MSSS-88-Ability to walk* (MSSS-88-Habilidad para caminar).
- *MSSS-88-Activities of daily living* (MSSS-88-Actividades de la vida diaria).
- *MSSS-88-Body movement* (MSSS-88-Movimiento corporal).
- SF-36-Physical functioning (SF-36-Función física).

### 2.12.3 Minusvalía

La minusvalía puede valorarse mediante escalas como la Escala de Rankin, Escala Pluses o Escala de *handicap* de Londres. La minusvalía es el factor que más afecta a la CdV, por lo que muchas de estas escalas se utilizan como indicador de CdV. Es el caso de la *Environmental Status Scale* (ESS) o del Índice de Barthel.

- *Barthel Index* (BI, Índice de Barthel o Medida de Independencia Funcional). Es una medida genérica de 10 ítems sobre el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (AVD) y necesidad de asistencia personal (minusvalía). Mayor puntuación indica menor afectación (Mahoney & Barthel 1965; Cid-Ruzafa & Damián-Moreno 1997).

Esta escala puede considerarse una herramienta para valorar la CdVRS.

### 2.12.4 Espasticidad

La escala más utilizada para evaluar la espasticidad es la de Ashworth, y generalmente se combina con la EDSS o el índice de Hauser.

- *Escala Ashworth.* Es una escala clínica de valoración subjetiva por parte del clínico que mide directamente la espasticidad (tono) de la extremidad en flexión o extensión. Esto se aplica de forma bilateral a flexores y extensores del codo, rodilla, muñeca y planta del pie y flexores, extensores y aductores de cadera. La puntuación varía de 0 (sin aumento del tono) hasta 4 (extremidad rígida en flexión o extensión), por lo que mayor puntuación indica mayor afectación (Ashworth 1964).
- *Escala de Ashworth Modificada.* Modifica la de Ashworth agregando un nivel que incorpora el ángulo en el que aparece la resistencia y controlando la velocidad de movimiento pasivo con un recuento de 1 segundo. Mayor puntuación indica mayor afectación (Bohannon & Smith 1987).

La escala de Ashworth es la más utilizada en ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los tratamientos. (NOTA: pon las puntuaciones que se consiguen).

- Escalas NRS o VAS. Mayor puntuación indica mayor afectación.

### 2.12.5 Espasmos

Dada la relación directa, generalmente, entre la presentación de espasticidad y espasmos, esta medida puede resultar representativa de la afectación espástica.

- Escalas NRS, VAS o CRS. La evaluación de la afectación espasmódica puede realizarse mediante la valoración de la frecuencia (*frequency spasms*) o la severidad (*severity spasms*). Mayor puntuación indica mayor afectación.

Otra subescala incluida en otro aspecto de evaluación de la EM y que específicamente valora espasmos es:

- Subescala *MSSS-88-Muscle spasms* (MSSS-88-Espasmos musculares) (v. apartado 2.12.13.2).

### 2.12.6 Dolor

Pueden utilizarse escalas ordinales, visuales o bien cuestionarios. Dada la gran variedad de escalas para evaluar el dolor, en este apartado comentaremos las escalas utilizadas en los estudios incluidos en esta revisión sistemática y que serán objeto de análisis:

- *Pain Disability Index (PDI).* Evalúa el grado de afectación del dolor en la vida diaria del paciente mediante 7 categorías (responsabilidades familiares/hogar, entretenimiento, actividad social, ocupaciones, comportamiento sexual, cuidado personal y actividades básicas de la vida). Mayor puntuación indica mayor afectación (Tait et al. 1990).

Esta escala es válida para evaluar la CdVRS.

- *Brief Pain Inventory* (BPI). Permite evaluar la gravedad del dolor y el grado en que este interfiere con dimensiones comunes de sensación y función, evaluando el impacto del dolor en las actividades de la vida diaria. Inicialmente desarrollado para evaluar el dolor relacionado con el cáncer, la BPI ha demostrado ser una medida apropiada para el dolor causado por una amplia gama de condiciones clínicas. Disponible en dos formatos: la forma corta BPI (BPI-Short Form, BPI-SF), más utilizada para los ensayos clínicos las traducciones en lengua extranjera; y la forma larga BPI, que contiene elementos adicionales descriptivos que pueden ser clínicamente útiles (por ejemplo, elementos que amplían los posibles descriptores de dolor, tales como ardor, hormigueo, etc.). Auto-administrada Mayor puntuación indica mayor afectación.

Esta escala es válida para evaluar la CdVRS (Cleeland 2009).

- Escalas NRS, VAS o por categorías (category rating scale (CRS)) para evaluar el dolor general o bien aspectos más concretos, tales como la intensidad (pain intensity-NRS), la radiación (Radiating pain, diary-NRS), la mejoría (Pain-relief-NRS), dolor neuropático (*Neuropathic pain scale*-NRS (Galer & Jensen 1997)). En todas ellas una Mayor puntuación indica menor afectación.

Otras subescalas incluidas en otros aspectos de evaluación de la EM y que específicamente valoran dolor son (v. apartado 2.12.13.2):

- Subescala *SF-36- Bodily pain* (SF-36-Dolor corporal).
- Subescala *MSSS-88-Pain and discomfort* (MSSS-88-Dolor y discomfort).

### 2.12.7 Alteraciones del sueño

El origen o causa de las alteraciones del sueño en la EM es, muchas veces, difícil de determinar; sin embargo, el impacto de esta alteración puede evaluarse mediante la valoración de diferentes aspectos relacionados con el sueño.

- Escalas NRS, VAS o CRS. Pueden utilizarse diferentes escalas en la valoración de diferentes aspectos relacionados con la alteración del sueño, tales como capacidad para dormirse más o menos rápido/fácilmente (*Falling asleep fast*) Mayor puntuación indica menor afectación, los despertares (*Waking up again*), la calidad del sueño (*Quality of sleep*), cómo se siente el paciente al despertarse (*Feeling upon waking*), cuánto ha dormido el paciente (*How much sleep*), perturbaciones del sueño (*Sleep disturbance*). En estas escalas, una mayor puntuación indica mayor afectación; excepto en la evaluación de la facilidad de conciliar el sueño, donde mayor puntuación indica menor afectación.

### 2.12.8 Alteraciones urinarias

Las alteraciones urinarias pueden afectar en gran medida la CdV. Las escalas que se indican a continuación establecen una mayor puntuación indica a menor afectación.

- Escalas NRS, VAS o cuestionarios. Se determina la afectación urinaria mediante la valoración de los problemas de micción (*micturition*), de vejiga episodios de incontinencia urinaria (*incontinence episodes*) durante el día, la noche (*nocturia*) o las 24 h, o bien el número de vaciados (*number voids*) de urgencia o no (*void urgency episodes*). Una mayor puntuación indica mayor afectación.
- *Incontinence-QoL* (I-QoL). Esta escala valora el impacto de las afectaciones urinarias. Consta de 22 ítems divididos en 3 subescalas que miden conductas de evitación y limitación (*avoidance and limiting behavior*, ALB), impacto psicosocial (*psychosocial impact*, PSI) y vergüenza social (*social embarrassment*, SE) (<http://depts.washington.edu/seaqol/IQOL>).

Es una herramienta para evaluar la CdVRS.

### 2.12.9 Alteraciones psicológicas/psiquiátricas

La afectación psicológica y/o psiquiátrica en el EM aumenta la morbilidad y disminuye la capacidad funcional, al tiempo que afecta a la CdV. Estas alteraciones pueden producirse tanto por reacción natural a la enfermedad de base como por daños focales que producen alteraciones psiquiátricas o por efectos adversos de la medicación utilizada. En muchas ocasiones estos factores, además, se imbrican y son muy difíciles de separar

Entre los instrumentos que se utilizan para evaluar la depresión en EM están los siguientes:

- *Beck Depression Inventory* (BDI, Inventario de depresión de Beck). Es un cuestionario que cumplimentan los propios pacientes y de muy fácil utilización e interpretación. Mayor puntuación indica mayor afectación (Beck et al. 1961).
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria). Diseñada para la evaluación de la ansiedad y la depresión en servicios hospitalarios de consulta externa no psiquiátricos. Una de sus principales virtudes es la supresión de los síntomas somáticos para que se pueda evaluar independientemente de la enfermedad somática subyacente. Tiene 14 ítems y es una medida de estado con dos subescalas, una para la ansiedad y otra para la depresión (HADS-Anxiety HADS-Depression) (Zigmond & Snaith 1983). Mayor puntuación indica mayor afectación.
- *Self-rating Anxiety Scale* (SAS). Inventario de 20 ítems diseñado específicamente para evaluar la ansiedad. Mayor puntuación indica empeoramiento (Zung 1971).
- *Symptom Checklist-90 Revised* (SCL-90-R). Versión de la SCL-90. Inventario de 90 ítems que evalúa 9 dimensiones de síntomas primarios (somatización [*SCL-90 Somat*], obsesiones y compulsiones [*SCL-90 Obsess*], sensibilidad [*SCL-90 Sens*], depresión [*SCL-90 Depr*], ansiedad [*SCL-90 Anx*], hostilidad [*SCL-90 Aggr*], ansiedad fóbica [*SCL-90*



*Phob*], ideación paranoide [*SCL-90 Para*] y psicoticismo [*SCL-90 Psychosis*] y un índice global de severidad [*SCL-90 GSI*]. Mayor puntuación indica mayor afectación (Schmitz et al. 1999; Holi 2003).

Otras escalas o subescalas incluidas en otros aspectos de evaluación de la EM y que específicamente valoran alteraciones psicológicas son:

- *MSSS-88-Feelings* (MSSS-88-Emociones) (v. apartado 2.12.13.2).
- *SF-36-Mental Health* (SF-36 Salud mental) (v. apartado 2.12.13.2).
- Dominio *MSIS-29-Psychological impact* (v. apartado 2.12.13.2).
- Dominio *MSQoL-54-Mental health composite* (v. apartado 2.12.13.2).
- Dominio Health-related QoL Psychological status (v. apartado 2.12.13.1).
- Versiones *General Health Questionnaire-28/30* (GHQ-28/30) (v. apartado 2.12.13.1).

### 2.12.10 Alteraciones cognitivas

La valoración de las alteraciones cognitivas parece disponer de métodos lo suficientemente sensibles para detectar variaciones en períodos cortos y pueden detectar el efecto de la medicación. El examen de las funciones superiores realizado durante la exploración neurológica rutinaria suele ser bastante insensible al déficit cognitivo leve; por lo que una valoración neuropsicológica exacta requiere pruebas neuropsicológicas extensas que precisan una administración de 2 a 6 horas y una interpretación por neuropsicólogos expertos.

Hoy en día no existe un consenso sobre qué tests son los más sensibles y específicos para la evaluación de las alteraciones cognitivas en pacientes con EM. Entre los más utilizados en la EM están:

- *Digit span of the WAIS-R intelligence scale*. (Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R). Medida de retención de dígitos en regresión y en progresión (*digit span*, DS). Evalúa la memoria verbal a corto plazo. A los sujetos se les dan series de dígitos que deben repetir inicialmente hacia delante y posteriormente hacia atrás. Esta es una prueba de retención auditiva inmediata y capacidad de atención. Mayor puntuación indica menor afectación (Woods et al. 2011; Glassmire et al. 2015).
- *Adult Memory and Information Processing Battery* (AMIPB). Medida de la velocidad de procesamiento de la información. En esta prueba, se pide al sujeto que seleccione el segundo número más alto en cada fila de cinco. El resultado final es el número de decisiones correctas hechas en dos minutos. Mayor puntuación indica menor afectación (Vlaar & Wade 2003).
- *Selective Reminding Test* (SRT). Evalúa la memoria episódica auditivo/verbal. Se lee al paciente en voz alta una lista de 12 palabras no relacionadas. Entonces el examinador proporciona al paciente algunas palabras no incluidas en la lista. El paciente trata de

recordar la lista completa. Esta prueba se repite cinco veces, seguido de un intervalo de 20 a 25 minutos. Mayor puntuación indica menor afectación (Strober et al. 2009).

- *10/36 Spatial Recall Test* (Test de Recuerdo Espacial). Evalúa la memoria episódica visual/espacial. A los pacientes se les da un tablero de ajedrez 6x6 con 10 piezas colocadas en lugares específicos. Después de 10 segundos, el paciente debe replicar el modelo en un tablero de ajedrez en blanco. La prueba se repite tres veces, seguido de un intervalo de 20 a 25 minutos. Mayor puntuación indica menor afectación (Boringa et al. 2001; Strober et al. 2009).
- *Symbol digit Modalities Test* (SDMT). Evalúa la velocidad de procesamiento visual/espacial y memoria de trabajo. Los pacientes tienen una clave con 9 números, cada uno asignado a un único símbolo. Los símbolos se presentan en orden aleatorio al lado de un espacio vacío. Los pacientes tienen que responder con el número correspondiente a cada símbolo lo más rápido posible. Mayor puntuación indica menor afectación (Boringa et al. 2001)
- *Word Generation List* (WGL, Generación de la Lista de Palabras). Mide la fluidez semántica verbal, la evaluación de la producción espontánea de palabras que comienzan con una letra particular durante 60 segundos. Mayor puntuación indica menor afectación.

Otra escala incluida en otro aspecto de evaluación de la EM y que específicamente valora la alteración cognitiva es:

- PASAT. Incluido en la MSFC (v. apartado 2.12.2).

El SRT, 10/36 Spatial Recall Test, SDMT, WGL y PASAT forman el Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) (Boringa et al. 2001).

### 2.12.11 Temblor

- Escalas VAS o NRS. Igualmente, el temblor puede evaluarse mediante este tipo de escalas. Mayor puntuación indica mayor afectación.

### 2.12.12 Fatiga

La evaluación de la fatiga es una tarea difícil, dada la subjetividad de este síntoma. Aunque se dispone de diferentes escalas de medición, en la actualidad no existe unidad de criterios sobre el modo de calificarla y evaluarla. Paradójicamente, a pesar de su frecuencia, la fatiga no se contempla en la escala de valoración más utilizada hoy en día, la comentada EDSS de Kurtzke.

Existen diversas escalas, entre ellas la *Multidimensional Assessment of Fatigue*, la *Multidimensional Fatigue Inventory*, la *Fatigue Descriptive Scale*, la *Functional Assessment of Multiple Sclerosis; Fatigue Assessment Instrument*; sin embargo entre las más utilizadas están la *Fatigue Impact Scale* (Escala de Impacto de Fatiga) y la *Fatigue Severity Scale* (Krupp et al. 1989):

- *Fatigue Severity Scale* (FSS, Escala de la Severidad de Fatiga) Es un cuestionario de 9 ítems que evalúa el efecto de la fatiga en la vida diaria. Cada ítem puede puntuarse del 1 al 7. Mayor puntuación indica mayor afectación.

Esta escala se considera también evaluadora de la CdVRS.

- Escala NRS. Utilizada con el mismo sentido que las otras escalas NRS comentadas anteriormente. Mayor puntuación indica mayor afectación

Otra subescala incluida en otro aspecto de evaluación de la EM y que específicamente valora fatiga es:

- Subescala *SF-36-Vitality* (*SF-36-Vitalidad*) (v. apartado 2.12.13.2).

### 2.12.13 Calidad de vida

La OMS define la *salud* como el estado de bienestar físico, mental y social. La *calidad de vida* (CdV) es la percepción individual y subjetiva del estado de salud con el impacto de la enfermedad y sus consecuencias. El concepto de *calidad de vida relacionada con la salud* (CdVRS, en inglés *Health-Related Quality of Life*, [HRQoL]), se refiere a las percepciones de los pacientes y sus experiencias de salud y enfermedad. El paciente, desde su perspectiva, establece una diferencia en un periodo de tiempo determinado entre cómo está y cómo desearía estar respecto a su estado de salud.

El concepto de CdVRS ha de separarse del concepto más general de CdV. Uno de los indicadores que puede resultar más útil para ello en el ámbito de la enfermedad es el concepto de *años de vida ajustados por calidad* (AVAC, en inglés *quality-adjusted life years* [QALY]). El AVAC es una unidad que integra la cantidad de vida y la CdV relacionada con la enfermedad. Los resultados obtenidos con estos instrumentos pueden combinarse con datos sobre el coste para establecer cocientes de coste-efectividad para diferentes intervenciones.

La obtención de datos sobre la CdVRS y el bienestar del paciente se aprecian cada vez más importantes y se consideran criterios adicionales de valoración a los criterios clínicos convencionales. Desde el punto de vista metodológico, las herramientas de evaluación de la CdVRS miden el estado de salud a través de una variedad de dominios/dimensiones físicos, mentales, emocionales y sociales (Álvarez-Cermeño et al. 2007; Miller et al. 2010).

Una ventaja del empleo de las escalas de CdV es que son fáciles y baratas de utilizar, al realizarlas generalmente el propio paciente; pero el aspecto negativo sería la falta de correlación con la situación funcional.

La utilización de cuestionarios de CVRS permite valorar el impacto de la EM de una forma más amplia que otras medidas frecuentemente utilizadas en la evaluación de actividad de la enfermedad, como la resonancia magnética, las tasas de recaída y las escalas EDSS o MSFC (Nortvedt & Riise 2003; Olascoaga 2010).

Existen varios instrumentos genéricos y específicos para medir la CdVRS en los pacientes con EM. Estos últimos cuentan con instrumentos híbridos que combinan un instrumento genérico con un componente específico para EM.

Los cuestionarios más utilizados en la EM son (Fernández et al. 2005; Álvarez-Cermeño et al. 2007; Miller et al. 2010):

### 2.12.13.1 Escalas genéricas

Los instrumentos genéricos descritos se usan ampliamente en escenarios clínicos y de investigación en diferentes etapas de la enfermedad.

- *Short Form-36* (SF-36). Es una de las escalas de CdV más utilizadas. Consta de 8 escalas con varios ítems que evalúan la función física, función de las limitaciones por problemas físicos (función física), función social, dolor corporal, salud mental general, función de las limitaciones por problemas emocionales (función emocional), vitalidad y percepciones generales de la salud. Cada escala se califica de 0 a 100, indicando las puntuaciones más altas mejor CdVRS. De aquí pueden extraerse dos puntuaciones compuestas: 1) el Resumen del Componente Físico (*Physical Component Summary*) y 2) el Resumen del Componente Mental (*Mental Component Summary*). Mayor puntuación indica menor afectación ([http://www.rand.org/health/surveys\\_tools/mos/mos\\_core\\_36item.html](http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html); <http://www.sf-36.org>).
- EuroQol-5D (EQ-5D). El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad en 5 dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala visual analógica (VAS) de evaluación más general. Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En el sistema descriptivo, una mayor puntuación indica mayor afectación; mientras que en el EQ-5D VAS, una mayor puntuación indica menor afectación (Herdman et al. 2001; Rabin & de Charro 2001).
- *Health-related QoL* (HR-QoL). Breve cuestionario de 40 ítems que evalúa dos dimensiones de CdVRS, la física (HR-QoL-Physical) y la psicológica (HR-QoL-Psychological). Basada en la SF-36 y en la escala *Disability & Impact Profile* (DIP). Mayor puntuación indica mayor afectación (Pfenning et al. 1999).
- *General Health Questionnaire* (GHQ, Cuestionario General de Salud). Breve cuestionario compuesto por 28 ítems que evalúa la salud mental mediante 4 subescalas: síntomas somáticos, ansiedad e insomnio, disfunción social, y depresión severa. La versión original comprende 60 ítems, y posteriormente se han construido y validado varias versiones de diferente longitud (30 ítems, 28 ítems, 20 ítems y las versiones de 12 ítems). Dos de los artículos incluidos en esta revisión utilizan las versiones de 28 y 30 ítems (GHQ-28 y

GHQ-30). Mayor puntuación indica mayor afectación (Goldberg & Hillier 1979; Goldberg & Williams 1991).

- *Patient/Subject's Global Impression of Change* (PGIC, Impresión Global de Cambio del Paciente). El paciente evalúa el cambio global en su condición respecto a una situación inicial (limitaciones en la actividad, síntomas, emociones y CdV global). Se compone de una cuestión que se califica en una escala de siete puntos. Mayor puntuación indica menor afectación. Una alternativa a esta escala es la *Carer/Physician/Clinician Global Impression of Change* (CGIC), donde es el cuidador o el clínico quién evalúa el cambio global (Hurst & Bolton 2004; Wyrwich et al. 2012).

Otras escalas incluidas en otros aspectos de evaluación de la EM y que específicamente valoran alteraciones psicológicas son:

- *Barthel Index* (v. apartado 2.12.3).
- *Pain Disability Index* (v. apartado 2.12.6).
- *Brief Pain Inventory* (v. apartado 2.12.6).
- *Incontinence-QoL* (v. apartado 2.12.8).
- *Fatigue Severity Scale* (v. apartado 2.12.12).

### 2.12.13.2 Escalas específicas para EM.

Entre las escalas específicas para valorar la CdVRS se encuentran *Functional Assessment in MS* (FAMS, Evaluación Funcional de la Esclerosis Múltiple), la *Leeds MS Quality of Life Scale Leeds* (LMSQoL), el *Life Appreciation and Satisfaction Questionnaire* (LASQ), *MS International QoL Scale* (MSIQOL) o la *MS Quality of Life Inventory* (MSQLI). Otras son las siguientes:

- *Multiple Sclerosis Quality of life-54* (MSQoL-54, Escala de Calidad de Vida-54 en Esclerosis Múltiple), El MSQoL-54 incluye la SF-36 como una medida central además de 18 ítems específicos para EM. Se compone de 12 subescalas (función física, limitaciones de rol físicos, limitaciones de rol emocional, dolor, bienestar emocional, energía, percepciones de salud, función social, función cognitiva, angustia de la salud, calidad de vida general y función sexual) y de dos ítems únicos (satisfacción con la función sexual y el cambio en la salud). No hay puntuación global única para el MSQOL-54. Se obtienen dos datos resumen, salud física (MSQoL-54-*Mental health composite*) y salud mental (MSQoL-54-*Physical health composite*). Mayor puntuación indica menor afectación (Vickrey et al. 1995).
- *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29, Escala del Impacto de la Esclerosis Múltiple). Consta de 20 preguntas que evalúan los aspectos físicos (MSIS-29-*Physical impact*) de la EM y 9 preguntas que evalúan los aspectos psicosociales (MSIS-29-*Psychological impact*). Las 2 puntuaciones de resumen se generan sumando artículos individuales y transforman entonces a una escala de 0 a 100. Mayor puntuación indica mayor afectación (Miller et al. 2010).

- *Visual Analogue Scale on health-related quality of life* (VAS-QoL, Escala Visual Analógica de la calidad de vida relacionada con la salud). Consiste en una línea recta de una determinada longitud con descriptores verbales en cada extremo que describen la variable estudiada con frases cortas y fáciles de comprender. Mayor puntuación indica mayor afectación.
- *Multiple Sclerosis Spasticity Scale-88* (MSSS-88). Tiene ocho secciones que miden el efecto de la espasticidad en los aspectos de la función física (rigidez [*MSSS-88-Muscle stiffness*], dolor y discomfort/incomodidad [*MSSS-88-Pain and discomfort*], espasmos musculares [*MSSS-88-Muscle spasms*], habilidad para caminar [*MSSS-88-Ability to walk*], movimiento corporal [*MSSS-88-Body movement*]) y aspectos de función psicosocial (actividades de la vida diaria [*MSSS-88-Daily activities*], emociones [*MSSS-88-Feelings*] y función social [*MSSS-88-Social functioning*]). Mayor puntuación indica mayor afectación (Hobart et al. 2006).

Otra escala incluida en otro aspecto de evaluación de la EM y que también valora CdVRS es:

- GNDS/UKNDS (v. apartado 2.12.2).

## 2.13 TRATAMIENTO

La corticotropina (ACTH) y los corticosteroides se usan en el tratamiento de las recaídas de la EM desde la década de los años setenta, mientras que a partir de 1993 se comenzaron a administrar fármacos inmunomoduladores, capaces de modificar la historia natural de la enfermedad (Moreira et al. 2002).

Actualmente, el abordaje terapéutico de la EM está dirigido a tres áreas diferenciadas y no excluyentes entre sí: tratamiento del brote, tratamiento destinado a modificar el curso de la enfermedad y tratamiento sintomático. No existen tratamientos que estimulen la remielinización y la reparación de los nervios

Los hábitos de vida saludable, como una dieta correcta complementada con suplementos vitamínicos y hacer ejercicios regularmente según sean tolerados (la natación es bien tolerada por el efecto sedante del agua fría) pueden ser útiles para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Intervenciones de tratamiento psicológico podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM tanto desde una perspectiva psicológica como en términos de reducción de síntomas (Pagnini et al. 2014).

(Fernández et al. 2005; Cabrera Gómez et al. 2009; Thompson et al. 2010; Varo-Sánchez et al. 2011; Fernández et al. 2013; Longo et al. 2012) (<http://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications>)

### 2.13.1 Tratamiento del brote

Los corticoides son los fármacos indicados para el tratamiento de las recaídas, acortando la duración e intensidad de estas. La metilprednisolona suele ser el fármaco de elección, que inicia por vía endovenosa a dosis de 500-1000 mg/día durante tres a cinco días, seguida o no de un ciclo de prednisona vía oral que comienza con dosis de 60 a 80 mg/día, para disminuirla poco a poco en el curso de dos semanas.

El recambio plasmático mostrado ser eficaz en el tratamiento de episodios desmielinizantes agudos sin respuesta a otras terapias y se realiza en pacientes graves con poca respuesta a los corticoides o intolerancia a estos (Giedraitiene et al. 2015; Láinez-Andrés et al. 2015).

### 2.13.2 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

El objetivo principal del tratamiento precoz con agentes modificadores del proceso de la enfermedad es prevenir o posponer la discapacidad neurológica a largo plazo. Se utilizan los inmunomoduladores interferón beta-1a (INF-β1a), interferón beta-1b (INF-β1b) y acetato de glatirámico; y los inmunodepresores, fingolimod, natalizumab, azatioprina y mitoxantrona. Recientemente se han aprobado en Europa el alemtuzumab, dimetilfumarato y teriflunida.

### 2.13.3 Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático de la EM va dirigido principalmente a aliviar los síntomas de dolor, espasticidad, debilidad, fatiga, ataxia/temblor y disfunción urinaria.

El *dolor* se trata con anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína, gabapentina o pregabalina), antidepresivos (amitriptilina, nortriptilina, desipramina o venlafaxina), con antiarrítmicos (mexiletina) o cannabinoides. El fármaco Sativex®, como se mencionará en el capítulo siguiente, está autorizado para el tratamiento del dolor y la espasticidad en EM.

La *espasticidad* y los *espasmos* pueden mejorar con fisioterapia y ejercicio regular. Algunos medicamentos que pueden ser eficaces son baclofeno (oral o en bomba directamente el fármaco en el LCR), diazepam, tizanidina, toxina botulínica, vigabatrina, dantroleno, clonidina, clorhidrato de ciclobenzaprina y cannabinoides (Shakespeare et al. 2009).

La *debilidad* a veces mejora con los bloqueantes de los canales de potasio como la 4-aminopiridina (dalfampridina o fampridina) y la 3,4-di-aminopiridina, limitados por los efectos adversos.

La afectación motora, concretamente la *capacidad de la marcha*, puede mejorar con 4-aminopiridina.

La *fatiga* mejora con dispositivos de auxilio, ayuda en el hogar o tratamiento satisfactorio de la espasticidad. Los individuos con nicturia frecuente se pueden beneficiar del consumo de anticolinérgicos a la hora de acostarse. La fatiga primaria por EM puede mejorar con amantadina, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina), metilfenidato, modafinilo o 4-aminopiridina. El ejercicio físico/rehabilitación ha demostrado ser

eficaz (Pilutti et al. 2013) y tener mayor impacto que la medicación en la reducción de la fatiga (Asano & Finlayson 2014; Khan et al. 2014).

La *ataxia/temblor* a menudo es intratable. Se utilizan fármacos como el clonazepam, propranolol, ondansetrón o gabapentina.

El tratamiento de la *disfunción vesical* se orienta mejor por pruebas urodinámicas. La restricción de líquidos durante la noche o la micción voluntaria frecuente suelen ser útiles en la *hiperreflexia del detrusor*. Como fármacos pueden utilizarse anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, propantelina, trospio). Los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina o nortriptilina) pueden ser empleados, por sus propiedades antimuscarínicas. La desmopresina, análogo de la vasopresina, puede reducir la frecuencia urinaria y la nicturia en algunos pacientes que no responden a los fármacos anticolinérgicos.

La *disinergia del detrusor/esfínter* puede tratarse con alfa-bloqueantes adrenérgicos (prazosina, tamsulosina, fenoxibenzamina, doxazosina, terazosina). La pérdida de la contracción refleja de la pared vesical puede mejorar con betanecol. Sin embargo, en ambas patologías suele ser necesario colocar una sonda vesical.

El tratamiento del *estreñimiento* consiste en dietas con fibra vegetal y abundantes líquidos. Son útiles los laxantes naturales que incrementan la masa y si es necesario los de otros mecanismos. La incontinencia fecal puede mejorar con disminución de la cantidad de fibra vegetal en los alimentos.

La *depresión* debe ser tratada y los fármacos útiles para ese fin son los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina o desipramina) y los antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina).

Los *problemas cognitivos* pueden mejorar con clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de colinesterasa.

Los *síntomas paroxísticos* mejoran de forma considerable con dosis pequeñas de anticonvulsivos (acetazolamida, carbamazepina, fenilhidantoína y gabapentina).

La *disfunción sexual* puede mejorar con lubricantes para facilitar la estimulación genital y la estimulación erótica. También es útil corregir el dolor, la espasticidad, la fatiga y la disfunción vesical y rectal. El sildenafil, tadalafil, vardenafil se utilizan para mantener la erección.

La *termosensibilidad* mejora a veces si se evita el calor o con el uso de aire acondicionado o dispositivos de enfriamiento.

La *American Academy of Neurology* (Yadav et al. 2014), otorga un nivel de recomendación A efectivo al extracto de cannabis (*cannabis extract*, CE) oral para los síntomas de espasticidad y dolor. Sin embargo, el nivel de recomendación desciende a B, C o incierto en los signos/síntomas de espasticidad, temblor, dolor o alteraciones urinarias en función del tipo de cannabinoide (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol) o cannabis fumado). Por otro lado, el *Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee* otorga la categoría D al CE oromucoso (Sativex®) para el tratamiento de la espasticidad en EM por falta de evidencia y/o seguridad (Committee 2013).



La GPC sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple (Agència d'Informació 2012) hace unas recomendaciones sobre el tratamiento sintomático de la EM. Para ello, en la *evaluación y síntesis de la evidencia científica* se siguieron las directrices del grupo de trabajo GRADE. La *formulación de las recomendaciones* de la guía asigna la fuerza y dirección correspondiente (fuerte o débil; a favor o en contra) en función de la calidad de la evidencia científica (categorizada en alta, moderada, baja y muy baja) y el balance beneficio-riesgo de la intervención.

Así, esta GPC otorga una recomendación débil a favor de tratamiento en el caso de baclofeno (oral e intratecal), tizanidina, diazepam, gabapentina, toxina botulínica y fisioterapia.

Por otro lado, el nivel de recomendación es fuerte a favor en el caso de nabiximols (CE oromucoso): “en pacientes con esclerosis múltiple y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica o haya mala tolerancia al resto de tratamientos, se recomienda el tratamiento con nabiximols. Se debe evaluar su discontinuación si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo”. Para ello se basa en 7 estudios ECA (6 de ellos en nuestra RS-MA).

En cuanto a la *afectación motora* (capacidad de marcha/caminar) otorga un nivel de recomendación fuerte a favor para la 4-aminopiridina. En *dolor neuropático* otorga recomendación débil para gabapentina, carbamacepina, amitriptilina y pregabalina. En disfunción vesical, recomendación débil para oxibutinina y desmopresina.

Por otro lado, en la *CdVRS* otorga recomendación débil para tratamiento rehabilitador multidisciplinar.







## 3 FARMACOLOGÍA DE LOS CANNABINOIDES

### 3.1 TIPOS DE CANNABINOIDES

El término *cannabinoides* aludía en su origen a los compuestos encontrados en la planta de cannabis, responsables de los efectos farmacológicos característicos de esta planta. En términos farmacológicos, los cannabinoides son aquellas sustancias que, independientemente de su origen o estructura, se fijan a los receptores cannabinoides (CB1 y CB2) y tienen efectos similares a los producidos por la planta *Cannabis sativa* L., actuando como neuromoduladores del sistema endocannabinoide.

Actualmente se conocen tres tipos de cannabinoides:

- *Cannabinoides naturales, herbarios o fitocannabinoides*. Sintetizados, mayoritariamente, por la planta de cannabis. Los más importantes son el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabinol (CBN), ambos psicoactivos; y el cannabidiol (CBD), ansiolítico y sedante.
- *Cannabinoides sintéticos*. Moléculas sintetizadas en el laboratorio con el fin de simular, antagonizar o modular los efectos cannabinoides. Podemos comentar la nabilona que es agonista y el rimonabant, antagonista del receptor cannabinoide CB1, con efectos anorexígenos.
- *Cannabinoides endógenos o endocannabinoides*. Producidos por organismos animales. Forman parte del sistema endocannabinoide, regulador de muchas e importantes funciones fisiológicas. Los dos endocannabinoides más importantes son la anandamida (N-araquidonoiletanolamina, AEA), y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG).

### 3.2 HISTORIA

La mayoría de los compuestos farmacológicos tienen su origen en las especies vegetales. Los cannabinoides, objeto de este estudio, son un claro ejemplo de ello. *Cannabis sativa* L. es una planta originaria de regiones próximas al subcontinente indostánico. Su expansión se originó hace más de 6000 años hacia Asia Central, la actual China y la Persia ancestral. Continuó extendiéndose con la progresiva islamización de Asia y norte de África desde los años 1200 d. C., llegando finalmente a los países del occidente convencional europeo. La entrada al continente americano es incierta; se cree que pudo producirse de manos de los descubridores o bien, posteriormente, con la venta de esclavos. Actualmente, esta planta se cultiva en casi todo el mundo (Hillig & Mahlberg 2004).

Restos arqueológicos como los de las culturas chinas de Yangshao (5000-3000 a. C.) o la cultura Liangzhu (3400-2250 a. C.) demuestran la utilización de esta planta ya desde el Neolítico, o incluso antes, y sitúan el inicio del uso del cannabis en estas regiones. A lo largo de la historia este uso ha presentado aspectos muy variados; ya sea por sus propiedades curativas, psicoestimulantes, nutritivas o por su contenido en fibra; reservando para unos u otros fines las diferentes variedades de esta especie en función de su contenido en fibra y compuestos naturales.



La semilla y el aceite que se extrae de ella han sido muy apreciados, mayoritariamente como fuente de alimentación tanto para animales como para humanos. Los tallos de cáñamo, famosos por su contenido en fibras susceptibles de ser hiladas y trabajadas, se han utilizado desde la antigüedad en cordelería, cestería, elaboración de tejidos, pasta de papel, relleno de tapizados, entre otros muchos usos. A modo de curiosidad, el papel utilizado en la Declaración de Independencia de los EE. UU. fue papel de cáñamo.

Las propiedades curativas del cannabis le confieren un interés particular. Estas cualidades, demostradas o no, han permitido el uso de esta planta para tratar variedad de patologías. Por otro lado, los efectos sobre el cerebro fueron dirigidos en ocasiones hacia la práctica religiosa o mágica en algunas culturas; si bien en otras ocasiones se dirigieron a la búsqueda de placer.

Precisamente la búsqueda de placer y los fines recreativos o de abuso debido a sus efectos psicotrópicos obtuvo una gran relevancia social desde mediados del siglo XX, considerándose hoy en día uno de los estigmas sociales a nivel mundial. Este hecho provocó la prohibición del cannabis en muchos países, estando regulado su consumo o incluso penalizado en la actualidad.

La que se conoce como la primera referencia documentada sobre las aplicaciones terapéuticas del cannabis aparece en la primera farmacopea del mundo, el *Pen Ts'ao Ching*, cuya autoría se atribuye al emperador chino Shen Nung hacia el año 2700 a. C. Desde entonces, son muchas las alusiones a las propiedades curativas y/o narcotizantes. Así, vemos cómo la cultura hindú en su *Átharva-veda* (2000 a. C.), los arios en su acervo religioso, los Persas, los Egipcios, Heródoto hacia el año 450 a. C., Galeno o los árabes en el siglo XIII entre otros, mencionan el cannabis y sus propiedades curativas y psicoactivas (Murray et al. 2007; Mechoulam & Parker 2013).

En definitiva, este antiguo remedio ha sido ampliamente utilizado en la medicina folclore, sobretudo en el Lejano Oriente, y aunque son numerosas las citas sobre sus propiedades curativas desde la antigüedad, sólo en fechas recientes ha surgido una explicación racional de su farmacología y farmacodinamia.

La investigación científica de los cannabinoides tiene su origen a principios del siglo XIX, cuando en 1843 Sir William B. O'Shaughnessy<sup>3</sup> realiza los primeros ensayos clínicos para determinar, con

---

<sup>3</sup> Sir William Brooke O'Shaughnessy (1809-1889). Médico irlandés. Ejerció en Calcuta, famoso por su trabajo en la farmacología y las invenciones relacionadas con la telegrafía. Su investigación médica condujo al desarrollo de la terapia intravenosa e introdujo el uso terapéutico de Cannabis sativa L. a la medicina occidental

una base científica, el valor terapéutico del cannabis y hace públicas sus observaciones al mundo occidental (Di Marzo 2006).

Años después, se inicia una cascada de descubrimientos que permitirían obtener datos farmacológicos, fisiológicos o de comportamiento cualitativa y cuantitativamente reproducibles; consolidándose la investigación cannabinoide basada en la evidencia (Katona & Freund 2012).

En 1896, T.B. Wood Spivey aisló el CBN (Work et al. 1938), mientras que el CBD lo fue por Roger Adams y Alexander Todd, ambos en 1940 (Adams 1942; Mechoulam & Hanus 2002). Sin embargo, el hito histórico en la investigación cannabinoide tuvo lugar en 1964 con el aislamiento y síntesis del compuesto psicotrópico más famoso de la planta del cannabis, el THC, por Raphael Mechoulam<sup>4</sup> y Yechiel Gaoni en el Instituto Weizmann de Ciencias en Rejovot, Israel (Gaoni & Mechoulam 1971; Maccarrone et al. 2015).

La demostración de los efectos psicotrópicos del THC en las preparaciones de cannabis en monos rhesus (Mechoulam et al. 1970; Katona & Freund 2012) dirigió la investigación hacia los primeros datos acerca de la existencia de los receptores cannabinoideos. Estos fueron publicados en 1986 por Allyn C. Howlett, demostrando la inhibición de la adenilato ciclasa y una potencia paralela al nivel de actividad farmacológica por parte de los cannabinoideos (Howlett et al. 1986).

En 1988 se caracterizó el primer receptor de cannabinoideos (CB1) por métodos radiométricos (Devane et al. 1988), cuya estructura molecular fue identificada poco tiempo después en la rata por Lisa A. Matsuda en 1990 (Matsuda et al. 1990). Más tarde, en 1993 Sean Munro (Munro et al. 1993) describió la existencia de un segundo receptor (CB2). Tras el descubrimiento de los receptores CB, comenzó la búsqueda de posibles sustancias endógenas que actuarían de forma fisiológica a través de estos receptores. El primer endocannabinoide, la AEA, fue descubierto por Lumir Ondřej Hanuš y William Anthony Devane en el laboratorio de Raphael Mechoulam en 1992 (Devane et al. 1992). El segundo endocannabinoide, el 2-AG, se descubrió en 1995 (Mechoulam et al. 1995; Sugiura et al. 1995; Stella et al. 1997).

Por otra parte, el rimonabant (SR141716A) fue el primer antagonista sintético y selectivo del receptor CB1, desarrollado por Murielle Rinaldi-Carmona en 1994 (Rinaldi-Carmona et al. 1994).

En síntesis, hace más de 6000 años que la humanidad utiliza los cannabinoideos con fines curativos. Los descubrimientos y avances en la investigación, culminarían con la determinación de los sustratos neurobiológicos de efectos psicoactivos del cannabis y la demostración de la existencia del sistema endocannabinoide, el cual, como muchos otros sistemas, aporta una nueva dimensión al estudio de la función fisiológica y es susceptible de manipulación farmacológica mediante el uso de los cannabinoideos como agentes terapéuticos.

---

([http://en.wikipedia.org/wiki/William\\_Brooke\\_O%27Shaughnessy](http://en.wikipedia.org/wiki/William_Brooke_O%27Shaughnessy)).

<sup>4</sup> Raphael Mechoulam (1930). Profesor israelí de Química Médica y Productos Naturales en la Universidad Hebrea de Jerusalén en Israel. Famoso por su trabajo en el aislamiento, la determinación de la estructura y la síntesis total de la molécula THC. Reconocido con varios premios, en 1999 la International Cannabinoid Research Society (IACM) estableció el "Premio anual Rafael Mechoulam en Investigación de cannabinoideos"

([http://es.wikipedia.org/wiki/Raphael\\_Mechoulam](http://es.wikipedia.org/wiki/Raphael_Mechoulam)).

### 3.3 LA ESPECIE VEGETAL: *Cannabis sativa* L.

*Cannabis* es una palabra de origen indoeuropeo, derivada del latín y que se traduce al castellano por cáñamo. Por otro lado, *sativa* se traduce del latín como cultivada (doméstica).

El contenido en cannabinoides de las diferentes subespecies es diferente, de hecho, se cultivan con diferentes usos potenciales. Así, históricamente, a la *C. sativa* ssp. *sativa* se la conoce vulgarmente como *cáñamo*, residualmente cultivada para utilidad industrial debido a su alto contenido en fibra; mientras que a la *C. sativa* ssp. *indica* se le ha reservado un destino medicinal y como droga psicotrópica por su contenido en aceites terpénicos, entre ellos el THC, y se la ha aceptado etimológicamente como *cannabis* o *marihuana*.

Las características morfológicas, el color y la composición química de la planta *Cannabis sativa* L. dependen mucho de la variedad o herencia genética, así como de factores ambientales como la luz, el agua, los nutrientes y el espacio de cultivo, igual que del momento de recolección y secado (Hillig & Mahlberg 2004; Di Marzo & Petrocellis 2006).

#### 3.3.1 Morfología

Han sido numerosas las referencias a esta planta en tratados botánicos. Actualmente, el binomio *Cannabis sativa* L. lleva el sufijo L. en reconocimiento al taxonomista Carl von Linné<sup>5</sup>, quien definió el género *Cannabis* en su famosa obra *Species Plantarum* de 1753. Si bien a menudo se considera a Linné como el primero que utilizó el nombre de *Cannabis sativa*, este nombre había sido utilizado mucho antes por el botánico germano Leonhardt Fuchs en su herbario *New Kreüterbuch*, de 1543.(Camean 1995; Robson 2014).

*Cannabis sativa* L. es una especie monoespecífica que comprende, fundamentalmente, tres subespecies putativas: *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* y *Cannabis sativa ruderalis*. En la figura 3.1 pueden verse los detalles morfológicos y su clasificación taxonómica detallada.

*Cannabis* es una planta herbácea anual y sin apenas exigencias del suelo para su cultivo o crecimiento en condiciones silvestres. Esta planta posee una gran facilidad de hibridación entre sí, tanto de forma espontánea en la naturaleza como por acción selectiva del hombre para lograr plantas más acordes con los usos a los que se destina el cultivo, por lo que actualmente se llegan a distinguir más de 100 variedades genéticas de cultivo (Hillig & Mahlberg 2004).

Los tallos son erectos de color verde y pueden variar desde los 0.2 m hasta los 6 m; sin embargo la mayoría de las plantas alcanzan de 1-3 m de altura. Hojas perennes, las inferiores opuestas y las superiores alternas, con peciolo de hasta 7 cm de largo, palmeadas y compuestas por 3-9 folíolos lanceolados y dentados.

---

<sup>5</sup> Carl von Linné (1707-1778). También conocido como Carolus Linnæus o Carlos Linneo. Médico, botánico, naturista y explorador sueco que estableció los fundamentos del esquema de la nomenclatura binomial para clasificar los organismos vivos. Se le considera el padre de la Taxonomía y de la Botánica moderna. Sus obras más famosas son *Systema naturae* (1735) y *Species Plantarum* (1753) (<http://www.mcncbiografias.com/app-bio/do/show?key=linneo-carl-von>).



Generalmente de naturaleza dioica, aunque también se dan casos de plantas con flores de ambos sexos. La floración del cannabis es anual en forma de cogollos con inflorescencia tipo cima. Las flores no tienen cáliz ni corola diferenciados, presentan un perianto cuyos segmentos se llaman tépalos. Las flores masculinas (estaminadas) son pediceladas, perianto de 5 tépalos libres, 5 estambres opuestos a los tépalos, un poco más cortos que los tépalos y caedizos. Las flores femeninas (pistiladas) son sésiles y se propagan en pares, perianto entero (no se divide en tépalos), membranáceo y pegado al ovario, persistente en el fruto, ovario con un solo óvulo y 2 estigmas. El fruto, conocido por cañamón, es un aquenio, con una sola semilla, ovoide, algo comprimido, blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto de unos 2-5 mm (Camean 1995).



Reino: *Plantae*  
 División: *Magnoliophyta*  
 Clase: *Magnoliopsida*  
 Orden: *Urticales*  
 Familia: *Cannabaceae*  
 Género: *Cannabis*  
 Especie: *Cannabis sativa*

**Figura 3.1** Detalles de la planta *Cannabis sativa* L.

(izquierda) (Atlas de plantas medicinales de Köhler (<http://caliban.mpipz.mpg.de/koehler>) y su clasificación taxonómica (derecha) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>))

En la planta se distinguen diferentes tipos de tricomas (glandulares, no glandulares); sin embargo, los más importantes son los tricomas glandulares pediculados resinosos, donde se sintetizan y almacenan los fitocannabinoides y la mayoría de los terpenos (monoterpenos y sesquiterpenos) en mayor cantidad. Estos tricomas forman su cubierta más densa en las brácteas de las flores pistiladas, y también puede detectarse una alta concentración de los mismos en las hojas pequeñas que acompañan a las flores. En las hojas del follaje y en los tallos el contenido de fitocannabinoides es más bajo, mientras que en las raíces el contenido es muy bajo o completamente nulo (Pertwee 2014). En la figura 3.2 se observa la imagen de un cogollo de la planta junto al detalle microscópico de los tricomas.



**Figura 3.2** Cogollo de *C. sativa* L. (izquierda) (<https://sensiseeds.com>) y tricoma glandular junto a un tricoma no glandular (derecha) (Mechoulam 2005).

### 3.3.2 Contenido en sustancias químicas

La planta *Cannabis sativa* L. contiene más de 500 componentes químicos, de los que al menos 104 son los llamados fitocannabinoides. Los más importantes son el THC, considerado el compuesto con mayor actividad farmacológica de la planta; el CBN y el CBD. La mayor concentración de cannabinoides se encuentra en los brotes florecientes de la planta femenina o sumidades florales (cogollos) y en las hojas, mientras que las concentraciones son bajas en tallo, raíces y semillas (Abanades et al. 2005; Greydanus et al. 2013; Pertwee 2014).

Se piensa que los fitocannabinoides podrían tener propiedades defensivas para combatir el estrés biótico (insectos, bacterias y hongos) y abiótico (desección y radiación ultravioleta) de la planta.

Otros compuestos no cannabinoides son los terpenos (eucaliptol, limoneno o mircenol, entre muchos), terpenoides y los flavonoides; responsables del olor y sabor característicos, a diferencia de los cannabinoides que son inodoros. La mayoría de estos compuestos son volátiles y pueden tener actividad farmacológica (antioxidante, antiinflamatoria o antibacteriana entre otras), pudiendo interactuar farmacológicamente con los cannabinoides. Los frutos son ricos en proteínas vegetales y aceites omega-3/ omega-6 (Hillig & Mahlberg 2004; Russo 2011).

Al gran número de sustancias ya mencionadas, se añaden minerales, aminoácidos, proteínas y enzimas, entre otros (Elsohly & Slade 2005).

## 3.4 CANNABINOIDES. EPIDEMIOLOGIA DE SU CONSUMO

Los cannabinoides se consideran una droga de abuso, y como tal su consumo puede conducir a la adicción, es decir, a la necesidad de consumir dosis repetidas de la droga para encontrarse bien o para no sentirse mal y los cambios conductuales que ello comporta.

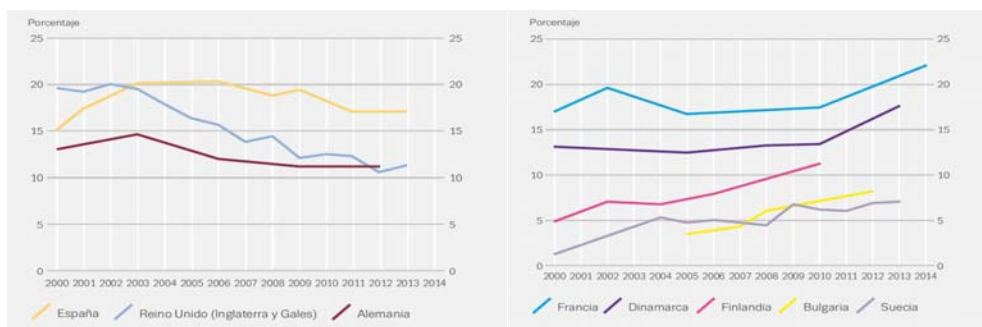
Aunque se ha discutido ampliamente si el consumo de cannabinoides actúa como puerta de entrada al consumo de otras drogas de abuso, como la heroína o cocaína, puede decirse que los datos disponibles no permiten establecer conclusiones claras al respecto.

### 3.4.1.1 Epidemiología

Según la Organización de Naciones Unidas, la prevalencia del consumo problemático de drogas ilícitas en el mundo se mantiene estable, en general. Se calcula que en 2012 entre 162 y 324 millones de personas, es decir del 3,5% al 7,0% de la población de entre 15 y 64 años, consumieron por lo menos una vez alguna droga ilícita, principalmente sustancias del grupo del cannabis, los opioides, la cocaína o los estimulantes de tipo anfetamínico.

Concretamente, el cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo, siendo la droga que se empieza a consumir a una edad más temprana y con mayor incidencia de consumo en los hombres. El consumo mundial de cannabis parece haberse reducido, lo que refleja en lo esencial una disminución de las estimaciones sobre su consumo comunicadas por varios países de Europa. Sin embargo, en los EE. UU. se observa un aumento de dicho consumo. Al mismo tiempo, cada año hay un mayor número de consumidores de cannabis que se acogen a tratamiento (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) 2014).

En Europa, la prevalencia del consumo de cannabis es aproximadamente cinco veces superior a la de otras sustancias y el número de consumidores que se ponen en tratamiento por problemas de cannabis ha aumentado en los últimos años. Las encuestas de población de Alemania, España y el Reino Unido muestran una reducción o prevalencia estable del cannabis en la última década. En contraste, se observa un aumento de la prevalencia en Bulgaria, Francia y en tres países nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Suecia).



**Figura 3.3** Prevalencia del consumo de cannabis entre adultos jóvenes (15–34) en países con tendencias estadísticamente significativas

(Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) 2015).

Se calcula que 78.9 millones de adultos europeos (de 15 a 64 años), o el 23.3%, han consumido cannabis en algún momento de su vida. Unos 19.3 millones de adultos europeos (de 15 a 64 años), o el 5.7%, consumieron cannabis en el último año. De ellos aproximadamente 14.6 millones de adultos jóvenes (de 15 a 34 años), o el 11.7%, consumieron cannabis en el último año; con intervalos entre el 0.4% y 22.1% como estimaciones nacionales más baja y más alta de consumo de cannabis en el último año entre adultos jóvenes. Casi el 1% de los adultos europeos son consumidores a diario o casi a diario de cannabis. Cerca de tres cuartas partes de ellos tienen de 15 a 34 años de edad y más de tres cuartas partes son hombres (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) 2015).

En España, según la encuesta EDADES de 2013/2014, el 30.4% de adultos de 15-64 años ha consumido cannabis alguna vez en la vida, el 9.2% en los últimos 12 meses, el 6.6% lo ha hecho en los últimos 30 días y el 1.9% diariamente en los últimos 30 días. El 2.2% de la población estudiada (15-64 años) hace un consumo problemático de cannabis; sin embargo la proporción no es constante y disminuye con la edad. La edad media de inicio en el consumo de cannabis se sitúa en los 18.6 años, resultando la droga ilegal cuyo primer consumo se hace a una edad más temprana (PNSD 2015)

La encuesta ESTUDES, realizada en 2012/2013 entre estudiantes españoles de 14 a 18 años, indica que el 33,6% había consumido cannabis alguna vez en la vida; el 26.6% en los últimos 12 meses, el 16.1% lo ha hecho en los últimos 30 días, con un consumo de riesgo, y el 2.7% (3.8% en chicos y 1.5% en chicas) de forma diaria. A pesar de la estabilización en el consumo se aprecia una tendencia ascendente del consumo de riesgo. La edad media de inicio en el consumo de cannabis se sitúa en los 14.9 años, resultando la droga ilegal cuyo primer consumo se hace a una edad más temprana (PNSD 2013).

### 3.4.1.2 Tipos de preparaciones y formas de consumo

Los diferentes tipos de preparaciones permiten las distintas vías de administración y consumo (inhalada, oral...). Los productos más importantes que provienen del cannabis son la *marihuana* y el *hachís*. La planta femenina es la que contiene mayor cantidad de THC, la sustancia más deseada en los efectos narcóticos. Delante de este apartado nos referiremos a la planta femenina.

(Galindo et al. 2014)

- La *marihuana*. También llamada en argot *hierba*, *marijuana* o *maría*, está formada por los cogollos de las flores secas y las hojas. El contenido de THC suele ser de un 5-15% y un 1-5% de CBD; sin embargo, desde hace unos años es posible conseguir cannabis con contenidos de THC muy superiores a los descritos por selección de variantes, alcanzando incluso el alcanzando incluso el 20-25%. Un cigarrillo o porro de marihuana de peso medio contiene de 10-50 mg de THC.
- *Hachís*. El hachís es la resina concentrada que se obtiene de las flores del cannabis. En argot se denomina *chocolate*, *mierda* o *costo* entre otros nombres. Suele contener un 10-50% de THC y un 1-6% de CBD. Se presenta en forma de barras o bolas.
- *Aceite de cannabis*. Obtenido de la semilla. Contenidos de THC del 5-10%. Suele consumirse por vía oral en pastas o pasteles (Romano & Hazekamp 2013).

- *Otras formas.* Además de las ya mencionadas, encontraríamos el *quife*, que es un polvo rico en los tricomas de la planta; *residuos resinosos*, residuo pegajoso acumulado en el interior de los utensilios que se utilizan para fumar cannabis; *cannabis adulterado*, que contiene productos añadidos al cannabis con el fin de aumentar su peso y volumen; *spice drugs*, preparados de mezclas de hierbas para fumar con la marca de Spice drugs (Zawilska & Wojcieszak 2014).

La aparición de *cannabinoides sintéticos*, como el JWH-018, CP 47497, JWH-073 y HU-210, añade una nueva dimensión al mercado de esta droga. Estos poseen mucha más potencia que el THC y simulan los efectos del cannabis actuando como agonistas puros. Aún se desconocen muchas de sus propiedades farmacológicas y tóxicas en animales; pero se han descrito casos de intoxicaciones graves en humanos (v. apartado 3.7.4) (Galindo et al. 2014; Mustata et al. 2009; Batalla et al. 2013; van Amsterdam et al. 2015)(Mustata et al. 2009; Galindo et al. 2014; van Amsterdam et al. 2015)

La forma más habitual de consumo es la inhalatoria, fumando la hierba o el hachís mezclados con tabaco (*porro* o *canuto*), o vaporizados mediante diferentes utensilios (por ejemplo el aparato Volcano®). La vía oral suele ser menos utilizada y se utilizan tinturas o tés. También se puede cocinar en pastas, pasteles o otros. El hachís también puede comerse.

### 3.4.1.3 Efectos y tratamiento

Los cannabinoides son reforzadores positivos débiles. El THC, al igual que otras drogas de abuso, actúa sobre el sistema cerebral de recompensa (circuito mesocorticolímbico). Tras su administración, aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens mediante el freno de la transmisión gabaérgica inhibitoria y de la glutamatérgica excitatoria (Maldonado et al. 2006; Bossong et al. 2009).

Cabe destacar, a diferencia de otras drogas, calificadas como drogas duras, que el cannabis no suele provocar urgencias agudas por consumo ni elevados índices de adicción. El cannabis se considera, por tanto, una droga blanda. Aunque esta terminología se considera actualmente anticuada.

Los efectos del consumo de cannabinoides pueden verse en el apartado 4.7.1, si bien podemos destacar entre ellos los siguientes (PNSD 2009).

Trastorno por consumo, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, psicosis inducida y esquizofrenia, intoxicación, delirium, *flashback*, síndrome “amotivacional” o intoxicación crónica y trastornos de personalidad.

No existe por el momento tratamiento farmacológico específico o aprobado para el tratamiento de la adicción a cannabis, siendo el tratamiento sintomático. Se ha estudiado el potencial uso de nabilona o dronabinol (Bedi et al. 2013), olanzapina, rimonabant, buspirona, entacapona, oxitocina (Baskerville & Douglas 2010) o N-acetilcisteína (Gray et al. 2012), entre otros (Greydanus et al. 2013).

Actualmente, el tratamiento de adicción de los cannabinoides se realiza, principalmente, con tratamiento psicológico y de los síntomas.

### 3.5 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide constituye un antiguo sistema de señalización lipídico, ubicuo y evolutivamente conservado, que se encuentra en la mayoría de los vertebrados y que parece tener una importante función reguladora en humanos. Está implicado en un gran número de procesos fisiológicos y fisiopatológicos como la función inmunitaria, control del apetito, inflamación, metabolismo y energía, función cardiovascular, digestión, desarrollo neuronal, dolor, plasticidad sináptica, memoria o funciones motoras entre otras (Grotenhermen 2006; Di Marzo 2009).

Está constituido por los receptores específicos cannabinoides (reconocidos el CB1 y CB2), sus ligandos endógenos (endocannabinoides) así como por los enzimas de síntesis y degradación de estos (Pertwee 2008; Di Marzo 2009; Muccioli 2010).

Se sospecha de la existencia de otros posibles receptores CB (GPR55 y GPR119). También se establece la posible relación del sistema endocannabinoide con otro tipo de receptores como los receptores vanilloides del tipo 1 (*transient receptor potential vanilloid*, TRPV1), que parecen desempeñar un papel en la nocicepción en respuesta al calor; así como con receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR), los cuales tienen gran relevancia en la regulación del metabolismo lipídico, homeostasis de la glucosa y sensibilidad a insulina (Katona & Freund 2012).

Finalmente, es importante destacar el caso de una serie de lípidos bioactivos derivados de ácidos grasos como la N-palmitoiletanolamina (PEA) y la N-oleiletanolamina (OEA), cuya estructura está muy relacionada con la AEA, que podrían tener una actividad biológica similar a la de los endocannabinoides. Sin embargo, no se unen a los receptores cannabinoides CB, aunque sí lo harían en los PPAR; e incrementarían la acción biológica de los endocannabinoides más clásicos, sobre todo de la AEA mediante la inhibición competitiva de la enzima metabolizadora de esta, la amido hidrolasa de ácidos grasos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH), y/o a través de efectos alostéricos directos en otros receptores como los TRPV1 (Hansen 2010). Este tipo de actividad potenciadora sería el llamado *efecto séquito* (*entourage effect*) (Ho et al. 2008; Ben-Shabat et al. 1998; Lambert & Di Marzo 1999).

#### 3.5.1 Receptores cannabinoides

Los receptores cannabinoides se expresan en muchos tejidos y son, principalmente, del tipo metabotrópicos, es decir, acoplados a proteínas G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) (Pertwee 1997; Howlett et al. 2002; Pertwee & Ross).

Hasta el momento se describen al menos dos tipos de receptores cannabinoides, el CB1 y el CB2. Este último presenta un 44% de homología global con el receptor CB1, aunque la homología es superior (aprox. 68%) cuando sólo se considera la secuencia de aminoácidos de los segmentos transmembrana (Fernández-Ruiz 2012). Los receptores CB1 se encuentran, fundamentalmente, en el SNC y periférico; mientras que los receptores CB2 se localizan, mayoritariamente, en el sistema inmunitario.

Como se ha comentado, se sospecha de la existencia de otros posibles receptores CB, los receptores huérfanos GPR55 (Ross 2009) y GPR119. El GPR55, a quien consideran el tercer receptor

cannabinoide (CB3) (Fonseca et al. 2011), tiene una amplia distribución en el SNC (ganglios basales, hipocampo, tálamo y cerebelo). También se ha encontrado en órganos periféricos (hígado, bazo e intestino). Presenta una baja homología en relación con los receptores CB1 y CB2. La PEA podría actuar como un agonista potente del GPR55. Por otro lado, el GPR119 que se expresa fundamentalmente en páncreas y tracto gastrointestinal y está probablemente acoplado a Gs. Su ligando con mayor afinidad parece ser la OEA, seguido de PEA y, débilmente, la AEA (Godlewski et al. 2009; Haskó et al. 2014).

### 3.5.1.1 Receptores cannabinoides tipo 1 (CB1)

Se encuentra ampliamente distribuido en el SNC, siendo el receptor metabotrópico con una mayor presencia en el SNC (Fernández-Ruiz 2012). La actividad farmacológica asociada con el consumo de cannabis o con la activación del sistema endocannabinoide mantiene una buena correlación con la presencia de este receptor en diferentes estructuras cerebrales (Hashimoto et al. 2007).

La distribución de los receptores CB1 en el cerebro es heterogénea. Se expresan de forma elevada en cerebelo, ganglios basales (caudado, putamen, globo pálido, sustancia negra, núcleo entopeduncular), hipocampo y corteza frontal. Se expresan en menor densidad en la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, sustancia gris periacueductal y la médula espinal. (Grotenhermen 2005; Mackie 2005).

Se localiza preferentemente en neuronas, aunque también se ha encontrado en células de glía (astrocitos y oligodendrocitos), siendo las neuronas de tipo gabaérgico (inhibitorias) o glutamatérgico (excitatorias) donde se localizan de forma más habitual; aunque también aparecen en neuronas peptidérgicas (opioides), serotoninérgicas o colinérgicas (Fernández-Ruiz 2012).

También se han localizado receptores CB1 en algunos tejidos periféricos que incluyen células inmunitarias, tejidos reproductivos, gastrointestinales, glándulas endocrinas, corazón, pulmones, sistema urinario, hígado, musculatura lisa, células pancreáticas  $\beta$  y adipocitos (Grotenhermen 2005; Díaz-Alonso et al. 2012).

### 3.5.1.2 Receptores cannabinoides tipo 2 (CB2)

Los receptores CB2 se localizan fundamentalmente en tejidos periféricos y se distribuyen principalmente en las células del sistema inmunológico como bazo, amígdalas, leucocitos (células B y *Natural Killer* (NK)), seguidos de macrófagos y monocitos, neutrófilos y células T). También se han localizado en hematopoyéticas, pulmón y testículos.

Contrariamente a lo que se pensaba, recientemente también se han localizado receptores CB2 en el SNC, especialmente en situaciones patológicas y neuroinflamatorias (Ashton et al. 2006; Gong et al. 2006; Benito et al. 2008). Así, aunque de forma muy restringida, los receptores CB2 se expresarían preferentemente en el tallo cerebral y en el cerebelo. También en células de la glía, sobre todo en células de microglía cuando éstas cambian su fenotipo durante procesos de activación causados por daño cerebral de origen inflamatorio, infeccioso, traumático o tóxico. (Benito et al. 2008; Fernández-Ruiz 2012).



### 3.5.2 Endocannabinoides

Los *endocannabinoides* son compuestos endógenos, de naturaleza lipídica y sintetizados en diferentes órganos. Son derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados del ácido araquidónico el cual, por su parte, deriva del fosfolípido de membrana fosfatidilcolina.

Los principales mediadores endógenos del sistema endocannabinoide son la AEA y el 2-AG; sin embargo también se han descrito otras moléculas con actividad cannabinoide. Entre ellas se encuentran el 2-araquidonoil glicerol éter (noladín éter), la O-araquidonoiletanolamina (virodhamina), la N-araquidonoil dopamina (NADA) y la N-homo- $\gamma$ -linoleoiletanolamina (HEA), la N-docosatetraenoiletanolamina (DEA). Además se han descrito otros lípidos con actividad cannabimética, pero que no se unen a los receptores cannabinoideos (CB1 y CB2); son la N-palmitoiletanolamida (PEA) y la N-oleoiletanolamida (OEA) (Hanus et al. 2001).

La AEA y el 2-AG son los endocannabinoides más estudiados, por lo que los comentaremos en más detalle a continuación. Por su parte, se conoce que el noladín éter se une fuertemente al receptor CB1 actuando como agonista completo, y solo débilmente al receptor CB2; la virodhamina actúa como agonista parcial del CB1, comportándose como antagonista si se encuentra en una situación *in vivo*, y como agonista total del receptor CB2; la NADA se une preferentemente al receptor CB1 y, como la AEA, es también un agonista del TRPV1 (Grotenhermen 2005; Pertwee 2008).

Las acciones de la AEA y el 2-AG sobre los receptores CB1 son diferentes, a pesar de tener estructura similar.

#### 3.5.2.1 Anandamida (AEA)

La anandamida, o N-araquidonoiletanolamina (AEA), cuyo nombre proviene de la palabra sánscrita *ananda* que significa "felicidad, alegría", pertenece al grupo de las amidas de ácidos grasos poliinsaturados que están formadas por una etanolamina unida mediante enlace amida a un ácido graso de al menos 20 carbonos y tres enlaces dobles. Igual que el 2-AG, tiene estructura eicosanoide (figura 3.3).

La AEA posee mayor afinidad CB1 que CB2 y se comporta como un agonista parcial en los dos tipos de receptores. De hecho, se ha visto que la AEA atenúa las respuestas mediadas por el receptor CB2 sobre un agonista de eficacia mayor (2-AG) (Gonsiorek et al. 2000), mostrando así que posee las propiedades mixtas de un agonista-antagonista que son típicas de un agonista parcial.

Además, igual que la NADA, comparte la habilidad de la capsaicina, componente picante de algunos tipos de pimientos, para activar los receptores TRPV1 (Zygmunt et al. 1999; Grotenhermen 2005; Salazar et al. 2009). Sin embargo, la potencia y eficacia de la AEA sobre los receptores vanilloides es más bien baja. Es posible, sin embargo, que sean los metabolitos de la AEA los que actúen como ligandos endógenos de estos receptores. En cambio, ni el 2-AG ni los agonistas receptores no eicosanoides actúan sobre estos receptores.

En humanos, se ha descrito la presencia de AEA en cerebro, donde las mayores concentraciones se encuentran en corteza hipocámpal, estriado y cerebelo, coincidiendo con las zonas en las que la expresión de CB1 es mayor. También en tejidos periféricos como bazo, corazón, testículos, útero y



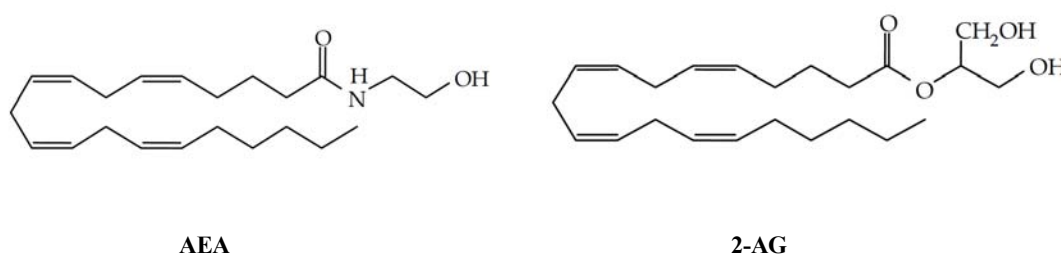
endotelio vascular. Se postula la idea de que la AEA podría actuar localmente, cerca del lugar donde se produce (Felder et al. 1996; Randall 2007).

También se han encontrado análogos de la AEA en algunas especies vegetales, como el chocolate.

### 3.5.2.2 2-Araquidonoilglicerol (2-AG)

El 2-araquidonoilglicerol (2-AG) es un éster formado entre el ácido araquidónico (AA) y el glicerol. (figura 3.3).

Este otro endocannabinoide posee afinidad similar por los dos receptores cannabinoides CB1 y CB2, actuando como agonista total de ambos. Esto, junto al hecho de que sus niveles en cerebro son unas 200 veces superiores a los de AEA, propone al 2-AG como el verdadero agonista endógeno. Se ha detectado la presencia de 2-AG en cerebro, intestino, páncreas, bazo, hígado, pulmón y riñón (Sugiura & Waku 2002; Sugiura et al. 2006; Galindo et al. 2014).



**Figura 3.4** Estructura química de la AEA y del 2-AG (Grotenhermen 2006).

### 3.5.3 Síntesis y degradación de endocannabinoides

La síntesis de los endocannabinoides (v. figura 3.5) se inicia como respuesta al incremento de la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  en la neurona postsináptica, ocasionada por la despolarización y activación ulterior a la acción neurotransmisores comunes. A diferencia de los neurotransmisores clásicos y al igual que otros moduladores como prostaglandinas y leucotrienos, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas, sino que la síntesis se realiza *a demanda* a partir de precursores fosfolipídicos presentes en la membrana celular de la misma neurona postsináptica y, posteriormente, son liberados al espacio sináptico para unirse a los receptores cannabinoides de la terminal presináptica (Di Marzo 2006), lo que se denomina neurotransmisión retrógrada.

Aunque existen otras rutas tanto para la AEA como para el 2-AG, la síntesis de AEA se produce principalmente mediante la hidrólisis provocada por una fosfolipasa D específica, la enzima denominada NAPE-PLD del precursor lipídico de la membrana, la N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NAPE) (Muccioli 2010). Por su parte, la síntesis del 2-AG tiene lugar principalmente mediante la actividad enzimática de la diacilglicerol lipasa (DAG) sobre el diacilglicerol; de forma independiente de la AEA (Ueda et al. 2011).

Una vez en el espacio sináptico, tras la unión a los receptores CB, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización. Así, son recaptados mediante un transportador de membrana de endocannabinoides (*endocannabinoid membrane transporter*, EMT) a favor de gradiente de concentración y metabolizados mediante hidrólisis enzimática (Hermann et al. 2006; Di Marzo 2006). La degradación de la AEA ocurre, principalmente, postsinápticamente en la membrana intracelular por la acción de la FAAH (Ueda et al. 2010) mientras que el 2-AG es degradado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en el citosol y la membrana intracelular de la neurona presináptica (Di Marzo 2006; Marrs & Stella 2009). A pesar de que estas son las principales enzimas metabolizadoras, también existen otras rutas de degradación (Petrosino & Di Marzo 2010; Fernández-Ruiz 2012).

Así, los endocannabinoides también pueden ser sustrato de otros enzimas como lipooxigenasas, ciclooxigenasas y oxidasas del complejo P450 (Yates & Barker 2009); pudiéndose generar diferentes moléculas bioactivas. Un caso particular es de los metabolitos generados por la actividad de la COX-2 sobre la AEA y, especialmente, sobre el 2-AG. El 2-AG puede ser oxigenado por dicha enzima dando lugar a prostaglandin-gliceril-ésteres (PGE2-G), moléculas que podrían ser las responsables de ciertos efectos proinflamatorios y tóxicos asociados con el 2-AG en circunstancias especiales, como por ejemplo, daño excitotóxico (Guindon & Hohmann 2008; Fernández-Ruiz 2012; Katona & Freund 2012).

### 3.5.4 Mecanismos de neuromodulación y transducción de señales

Generalmente, la dirección normal de transmisión de señales mediante neurotransmisores en las vías neuronales se realiza desde la terminal neuronal presináptica hacia la postsináptica. Sin embargo, cuando la dirección se invierte y los neurotransmisores viajan hacia atrás contra el flujo transmisor sináptico habitual, como en el caso de los endocannabinoides, es lo que se llama *neurotransmisión retrógrada (feed-back)*. (Kano et al. 2009; Fernández-Ruiz 2012).

Como se ha comentado en el apartado anterior, el aumento de  $Ca^{2+}$  en el citosol de la neurona postsináptica provoca la síntesis y liberación de los endocannabinoides, que se fijarán a sus respectivos receptores, cuya activación puede realizarse por estos endocannabinoides ya liberados o bien por sus ligandos exógenos (cannabinoides herbarios o los sintéticos), evidentemente, sin que se deba poner en marcha todo el proceso anteriormente mencionado de síntesis y liberación (Di Marzo 2006).

Los receptores CB1 están asociados, principalmente, a proteínas  $G_{i/o}$  como sistema de transducción de señales. La activación de los receptores CB1 provoca la inhibición de la vía de la adenilato ciclasa (AC) por la subunidad  $\alpha$  de la proteína G (Howlett 1984), con la consiguiente disminución de los niveles de AMP cíclico (AMPC) intracelular, segundo mensajero en distintas vías enzimáticas intracelulares dando lugar a la modulación de los distintos efectos fisiológicos. Asimismo, el dímero  $\beta\gamma$  también puede acoplarse a canales iónicos de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ , provocando la inhibición y activación respectivamente, la consecuente hiperpolarización de la membrana neuronal y la respuesta inhibitoria.

Otras veces, los receptores cannabinoides pueden acoplarse a los sistemas efectores mediante otras proteínas G, como la  $G_s$  (activa la adenilato ciclasa) (Glass & Felder 1997); o a la  $G_q$ , activando así la fosfolipasa C (PLC), que hidroliza uno de los lípidos de la membrana plasmática, el

fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>), para escindirlo en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>). Este último provoca el aumento de Ca<sup>2+</sup> citosólico por activación de los receptores de IP<sub>3</sub> del retículo endoplasmático (Howlett et al. 2002; Kano et al. 2009).

Los receptores CB1 también pueden unirse a proteínas FAN (*factor associated with neutral sphingomyelinase*), facilitadoras de la actividad de la esfingomielinasa neutra, la cual hidroliza uno de los lípidos de membrana, la esfingomielina, para producir ceramidas (Sánchez et al. 2001; Howlett et al. 2002).

Los receptores CB2 aparentemente actúan de forma muy parecida a los CB1, sin embargo, parecen no modificar las corrientes de iones.

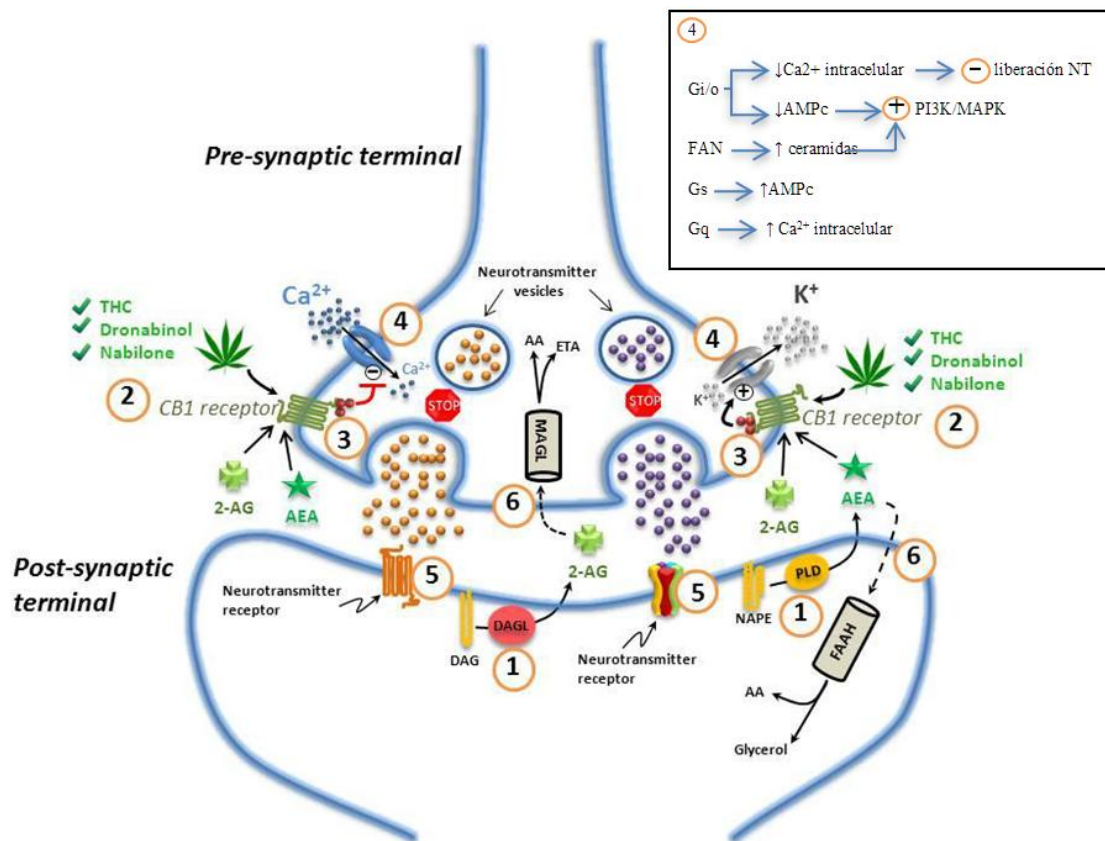
De esta forma, todas estas modificaciones sobre segundos mensajeros intracelulares (AMPc, DAG, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup> y ceramidas) activan nuevas señales, enzimas y proteínas, dando inicio a mecanismos de transducción y amplificación de la señal:

- Una de las acciones de los cannabinoides mejor establecidas es la atenuación de la neurotransmisión. La disminución de la excitabilidad de la célula a través de la modulación de canales iónicos es la base de la inhibición de la liberación de neurotransmisores, excitadores e inhibidores, principalmente ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, serotonina (5-HT), noradrenalina, colecistoquinina o acetilcolina (Kano et al. 2009). Se piensa que la plasticidad neuronal podría estar regulada por este mecanismo, produciendo diferentes efectos fisiológicos, principalmente los conocidos sobre la memoria, aprendizaje, procesos de recompensa, funciones motoras, nocicepción, analgesia y control del apetito (Matias et al. 2006; Solinas et al. 2008)..
- Asimismo, mediante la activación de las vías ERK, JNK y p38 (proteínas quinasas activadas por mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinases*, MAPK) y de la vía PI3K-Akt, pueden participar en la regulación de la diferenciación celular, la proliferación celular y la apoptosis. Aunque los procesos son complicados y pueden estar interconectados, podemos resumir que la Gi/o y la acumulación de ceramidas son las responsables de la activación de estas vías (Howlett et al. 2002; Howlett et al. 2004; Díaz-Alonso et al. 2012).

Los endocannabinoides pueden unirse además, como se ha comentado, a otros receptores no cannabinoides, como el TRPV1 (Salazar et al. 2009), con funciones en la nocicepción; a los GPR55 y GPR119; y a los receptores PPAR, con protagonismo en la regulación del metabolismo lipídico, homeostasis de la glucosa y sensibilidad a insulina (Brown 2007; Pertwee 2007).

Es importante destacar la observación de que los ligandos cannabinoides pueden actuar, al margen de receptores de membrana, sobre receptores localizados directamente en el núcleo celular, pudiendo influir de forma directa sobre la expresión de ciertos genes. En este sentido, los receptores PPAR desempeñan un papel muy importante en el control inhibitorio del factor de transcripción NF $\kappa$ B, que controla la expresión de enzimas proinflamatorias del tipo de la COX-2 y de la NOS inducible, enzimas cuya expresión es atenuada por diferentes tipos de cannabinoides (Guindon & Hohmann 2008; Fernández-Ruiz 2012).

La siguiente figura muestra el proceso de activación del sistema endocannabinoide y las principales vías de señalización de los receptores CB1:



**Figura 3.5** Activación del sistema endocannabinoide y las principales vías de señalización de los receptores CB1.

(1) Síntesis a demanda de AEA y 2-AG. (2) difusión retrógrada de estos y activación, también posible por exocannabinoides, de los receptores CB1. (3) Activación de Gi/o: activación de canales de K<sup>+</sup> y inhibición de canales de Ca<sup>2+</sup>; inhibición de la AC. (4) Disminución de Ca<sup>2+</sup> intracelular e inhibición/disminución de la liberación de NT\* (provocada por la modulación de los canales iónicos de K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>) y activación de las vías PI3K/MAPK (por disminución del AMPc). Otros: la unión CB1-FAN provoca aumento de ceramidas y activación de las vías PI3K/MAPK; la unión CB1-Gs provoca aumento AMPc; la unión CB1-Gq provoca aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular. (5)\* Los NT liberados se unen a su receptor postsináptico. (6) Recaptación de los endocannabinoides y metabolización (modificado de (Health Canada 2013)).

### 3.5.5 Acciones del sistema endocannabinoide

#### 3.5.5.1 Acciones sobre el SNC

Es importante destacar que la mayoría de las acciones evocadas por los agonistas cannabinoides sobre el SNC parecen depender principalmente de la activación de receptores CB1, tales como efectos cognitivos y psicológicos, motores, antieméticos, control de la ingesta y del apetito, y analgésicos entre otros; aunque en alguno de ellos no puede descartarse la participación CB2. En cambio, el papel de los receptores CB2 es fundamental en otras acciones periféricas, principalmente efectos inmunomoduladores y antiproliferativos (Howlett et al. 2004; Pertwee 2006; Fernández-Ruiz 2012; Mechoulam & Parker 2013).

(Iversen 2003; Grotenhermen 2006; Fernández-Ruiz 2012; Robson 2014)

- *Actividad motora.* Importante presencia de receptores CB1 en los ganglios basales y el cerebelo. Receptores TRPV1. En los ganglios basales, los receptores CB1 están localizados de forma específica tanto en sinapsis gabaérgicas como glutamatérgicas, ejerciendo efectos directos a nivel presináptico sobre GABA y glutamato; mientras que receptores TRPV1 lo estarían en las neuronas reguladoras dopaminérgicas, ejerciendo efectos indirectos sobre dopamina, afectando sobretodo a la síntesis de este neurotransmisor (Rodríguez de Fonseca et al. 1998; Fernández-Ruiz 2009).

El resultado es un efecto hipocinético, que se manifiesta por descensos de la actividad espontánea (ambulación) y también de la frecuencia de aparición de actividades no-ambulatorias (estereotipias), y por un aumento de la inactividad llegando incluso a la catalepsia. Igualmente, se produce un efecto relajante en el tono muscular (Pryce et al. 2014). Por el contrario, la estimulación cannabinoide a bajas dosis de cannabinoides produce un efecto estimulador (Fernández-Ruiz 2012).

- *Nocicepción.* Presencia de receptores CB1 en ciertas partes de la médula espinal y sustancia gris periacueductal. Aunque recientemente se le ha atribuido también un papel al receptor CB2, lo cierto es que dicha analgesia de los cannabinoides se ha relacionado desde siempre con la activación de receptores CB1.

Estos estarían localizados en las diferentes estructuras espinales relacionadas con el control nociceptivo (asta dorsal de la médula espinal) y supraespinales (sustancia gris periacueductal, núcleos talámicos). Estos receptores no sólo se localizan en las neuronas sino también en las células gliales que juegan un importante papel en la amplificación del estímulo y en la cronificación del dolor. La activación de estos receptores reduce la actividad de las células gliales y evita la liberación de los mediadores que contribuyen a la cronificación del dolor. Otros tipos de receptores, como el GPR55 (Godlewski et al. 2009; Deliu et al. 2015) o TPRV1 también participan en el proceso.

Los antagonistas de receptores CB1 producen hiperalgesia.

- *Memoria y aprendizaje.* Importante presencia de receptores CB1 en áreas hipocampo el hipocampales y corticales. Estos se localizan tanto en neuronas gabaérgicas como en neuronas glutamatérgicas. Su activación produce importantes efectos en los procesos de

memoria, que incluyen tanto inhibición de la memoria a corto plazo, como modulación de la potenciación neuronal perdurable (*long-term potentiation*) y activación de los procesos de extinción de memoria. Otros efectos pueden ser deficiencias en la atención, percepción, resolución de problemas y la velocidad de procesamiento de la información (Marsicano & Lafenêtre 2009; Mechoulam & Parker 2013; Pujol et al. 2014)

- *Otros procesos cognitivos/psicológicos.* Presencia de receptores CB1 en estructuras corticales y subcorticales (Mechoulam & Parker 2013). El sistema endocannabinoide está implicado en alteraciones de la motivación, emocionabilidad, ansiedad y recompensa cerebral.

La mayoría de los efectos mentales suelen aparecer tras consumos prolongados de cannabis, aunque algunos trastornos, tales como las crisis de *ansiedad*, pueden aparecer en las primeras administraciones. Generalmente, dosis bajas de agonistas cannabinoides inducen ansiólisis mientras que dosis de moderadas a altas resultan ansiogénicas. Un estudio con ratones indica que bajos niveles de endocannabinoides provoca mayor ansiedad, estrés, y respuestas de miedo (Jenniches et al. 2015).

En la *depresión*, se ha observado una alteración del sistema endocannabinoide. Se ha encontrado un aumento de la expresión génica del receptor CB1 así como de su funcionalidad en la corteza prefrontal *postmortem* de individuos suicidas diagnosticados de depresión. Igualmente, los niveles de endocannabinoides estarían disminuidos. Además, también se ha sugerido que esta disminución está inversamente relacionada con la duración de los episodios depresivos (Mangieri 2008).

En el proceso de *recompensa cerebral* se incluyen desde fenómenos naturales, como el sexo, la comida o el juego, al caso del consumo de sustancias con potencial adictivo.

- *Regulación neuroendocrina.* Leve presencia de receptores CB1 en el hipotálamo. Cambios en la secreción de varias hormonas adenohipofisarias.
- *Emesis.* Presencia de receptores CB1 en el área postrema. Modulación de los circuitos neuroquímicos implicados en la regulación de la náusea y el vómito.
- *Regulación de la temperatura corporal.* Presencia de receptores CB1 en diversos núcleos del hipotálamo anterior. Los agonistas cannabinoides inducen hipotermia en humanos y en animales de laboratorio. Se trata, de nuevo, de uno de los efectos clásicos de la farmacología de los CB, que es consecuencia de la presencia de receptores CB1 en el centro hipotalámico regulador de la temperatura corporal (Rawls & Benamar 2011)
- *Ingesta y apetito.* Presencia de receptores CB1 en las estructuras límbicas (núcleo accumbens) y diversos núcleos del hipotálamo anterior. La regulación de la ingesta y el apetito por parte del sistema endocannabinoide es consecuencia de tres factores: 1) el carácter recompensante del alimento; 2) participación de varios núcleos cerebrales relacionados con el control del apetito, que se encuentran en el hipotálamo y que regulan, a través de los llamados péptidos orexígenos, como el neuropéptido, y, las señales de hambre o saciedad, y en las que también se puede identificar la presencia de los receptores CB1; y 3) presencia del sistema endocannabinoide en diferentes tejidos periféricos (hígado, tejido



adiposo, páncreas), donde desempeñarían un papel importante en la regulación del metabolismo y del equilibrio energético (Kirkham 2009).

- *Supervivencia neuronal.* Presencia de receptores CB1 en determinadas poblaciones neuronales y en astrocitos. Presencia de receptores CB2 en astrocitos y microglía activada. El sistema endocannabinoide tiene un importante papel en el control de la homeostasis en relación con el glutamato, estrés oxidativo y activación glial, regulando la actividad inmune de la microglía y astrocitos del SNC, sobre todo en situaciones de patología degenerativa o isquémica.

Sus efectos se basan en la capacidad de los cannabinoides de normalizar la homeostasis del glutamato en las condiciones de excitotoxicidad que operan en estas enfermedades, efecto ejercido a través de la activación de los receptores CB1. La regulación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato por el sistema endocannabinoide juega un papel crucial en la prevención de la neurotoxicidad causada por la activación de estos receptores, manteniendo la actividad de estos dentro de límites seguros y protegiendo así las células neuronales de la excitotoxicidad (Galindo et al. 2014; Sánchez-Blázquez et al. 2014).

Además, por su capacidad de reducir la activación glial y la toxicidad de la microglía reactiva (por ejemplo, disminuyendo la generación de citocinas), efecto dependiente principalmente del receptor CB2. También por acciones independientes de los receptores CB, como los efectos antioxidantes o los ejercidos a través de los receptores PPAR (control de la expresión de enzimas proinflamatorias del tipo de la COX-2 y de la NOS inducible) (Sagredo et al. 2007; Velasco et al. 2007; Fernández-Ruiz et al. 2010).

- La presencia de receptores CB1 en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, protege al sistema nervioso contra la sobre-activación o la sobre-inhibición provocada por los neurotransmisores. Los endocannabinoides también pueden inhibir simultáneamente la transmisión sináptica del glutamato (neurotransmisor excitatorio) y la del GABA (inhibitorio), induciendo una respuesta simultánea excitatoria e inhibitoria, que podría ser la responsable de la variedad de efectos fisiológicos depresores y de excitación, como la sedación y la euforia simultáneas (Grotenhermen 2005).
- Los receptores CB1 están ausentes en la parte del tallo cerebral responsable de la función cardiovascular y respiratoria. Por tanto, a diferencia de lo que sucede con otras drogas, no hay riesgo de adversidades agudas de fallo cardiorrespiratorio (Greydanus et al. 2013).

### 3.5.5.2 Acciones periféricas

La mayoría de acciones periféricas se deben a la presencia de receptores cannabinoides CB2 en células inmunes y como consecuencia de las acciones centrales del CB1.

A nivel periférico, los cannabinoides actúan como mediadores autocrino y paracrino de la actividad inmunológica, regulando la potencia defensiva de linfocitos y monocitos. La capacidad inmunomoduladora tiene lugar principalmente a través de sus acciones en receptores CB2 presentes en las membranas de las células inmunológicas (células B, NK, macrófagos y monocitos, neutrófilos y células T) y hematopoyéticas. Sus acciones se basan en la regulación de la proliferación celular, de la producción de óxido nítrico (NO) por macrófagos, o de la producción de

quimiocinas y citoquinas. De esta forma, el sistema endocannabinoide podría actuar como inmunosupresor ante un estímulo inflamatorio (Márquez et al. 2008; Rossi et al. 2013; Tanasescu et al. 2013).

## 3.6 CANNABINOIDES EXÓGENOS

### 3.6.1 Cannabinoides naturales/fitocannabinoides

Los *cannabinoides naturales*, *herbarios* o *fitocannabinoides* tienen su origen en la planta de cannabis, *Cannabis sativa* L., donde se sintetizan en cantidades significativas; sin embargo, también se han encontrado recientemente cierto tipo de cannabinoides en otras especies de plantas diferentes, por ejemplo en la hierba hepática (*Radula perrottetii* y *Radula marginata*) (Grotenhermen 2006).

Actualmente se conocen unos 104 fitocannabinoides. Los cannabinoides más importantes son el tetrahidrocannabinol (THC o  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, THC), el CBD y el CBN. Además, se han identificado otros cannabinoides, entre los que pueden mencionarse el  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabicitrol (CBL), cannabielsoina, cannabiodiol (CBDL), el cannabitriol (CBTL), o la tetrahidrocannabivarina (THCV) (Hillig & Mahlberg 2004). El THC se considera el compuesto del cannabis más activo; le sigue en actividad su isómero, el  $\Delta^8$ -THC, con un perfil farmacológico muy parecido al del THC.

Los fitocannabinoides son conocidos como compuestos terpenofenólicos, ya que se componen de bloques de terpeno unidos a grupos de fenol ( $C_6H_6O$ ). Este tipo de cannabinoides, todos derivados de compuestos del tipo cannabigerol, suelen contener 21 átomos de carbono. Todos los cannabinoides naturales son derivados de sus respectivos 2-acidocarboxílico (2-COOH) por descarboxilación (catalizada por calor, luz y condiciones alcalinas). Una importante variación estructural de los fitocannabinoides se encuentra en la cadena lateral alquílica. En el THC, CBD y el CBN esta cadena es un pentilo (5 carbonos), mientras que en la THCV un propilo (3 carbonos) (Mechoulam 2005; Pertwee 2014).

A diferencia de la mayoría de las demás drogas, incluyendo narcóticos, cocaína, nicotina y cafeína, no contienen nitrógeno y por lo tanto no son alcaloides (Grotenhermen 2005).

Químicamente, los fitocannabinoides son bastante insolubles en agua y muy solubles en la mayoría de disolventes orgánicos polares, específicamente lípidos y alcoholes.

Se describen a continuación los tres fitocannabinoides más importantes (Pertwee 2014).

#### 3.6.1.1 Tetrahidrocannabinol (THC)

El THC se considera el principal cannabinoide con propiedades psicoactivas. Este terpenoide aromático es semejante a la AEA en su comportamiento como agonista parcial de los receptores CB1 y en el hecho resultar menos eficaz con CB2 que con CB1. De acuerdo con su clasificación



como agonista parcial del receptor CB2, el THC comparte la capacidad que la AEA posee de comportarse como un antagonista de los receptores CB2 en ciertas condiciones experimentales y de atenuar las respuestas mediadas por los receptores CB1 (Grotenhermen 2006; Pertwee 2010). La mayor parte de los efectos psicoactivos del THC, provocados por la unión al receptor CB1, son los que se relacionan con sus propiedades reforzantes y abuso.

El 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) es el metabolito psicotrópico más importante del THC con similar espectro de acción y perfil cinético que su molécula madre. El 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH) es el metabolito no psicotrópico más importante del THC (Grotenhermen 2006).

En estado puro, es un sólido vítreo a bajas temperaturas, y se torna viscoso y pegajoso al calentarlo.

### 3.6.1.2 Cannabinol (CBN)

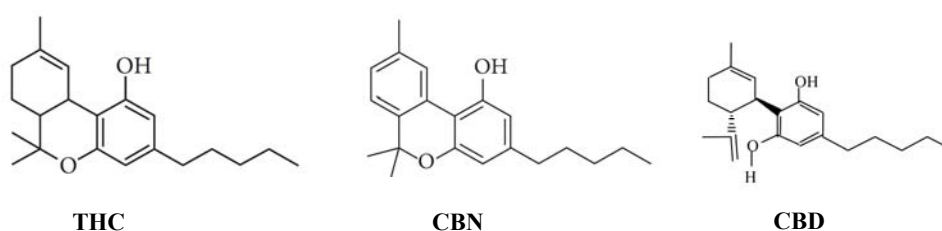
El CBN es el metabolito de la degradación por oxidación del THC, por lo que el contenido de CBN en la planta aumenta a medida que el THC se degrada por la acción de la luz y el aire.

La afinidad por el receptor CB1 se considera baja, incluso menor que la del THC; mientras que por el CB2 es mayor. Sin embargo, se ha comprobado que en los receptores CB2 actúa como un agonista en un sistema de bioanálisis, pero como un agonista inverso en otro, produciendo un efecto opuesto en dirección al efecto establecido por los agonistas de CB2. Al igual que el THC, tiene actividad psicoactiva, sin embargo, esta actividad es unas 10 veces menor (Izzo et al. 2009).

### 3.6.1.3 Cannabidiol (CBD)

El CBD comparte precursor con el THC, aunque carece de capacidad psicoestimulante; siendo sedante y ansiolítico. No parece tener una afinidad significativa con los receptores CB1 y CB2 (Howlett et al. 2002). Se postula que podría actuar como antagonista no competitivo CB1 y CB2. El mecanismo por el cual actuaría en el receptor CB1 no está claro; mientras que parece tener una gran potencia como agonista inverso en los receptores CB2, provocando de esta forma los efectos antiinflamatorios bien conocidos (Thomas et al. 2007).

Farmacológicamente, el CBD parece responsable del alivio de las convulsiones, inflamaciones, ansiedad, náuseas y psicosis (Mechoulam & Hanus 2002; Thomas et al. 2007; Zuardi, Crippa, et al. 2012).



**Figura 3.6** Estructura química de los principales fitocannabinoides (THC, CBN y CBD)

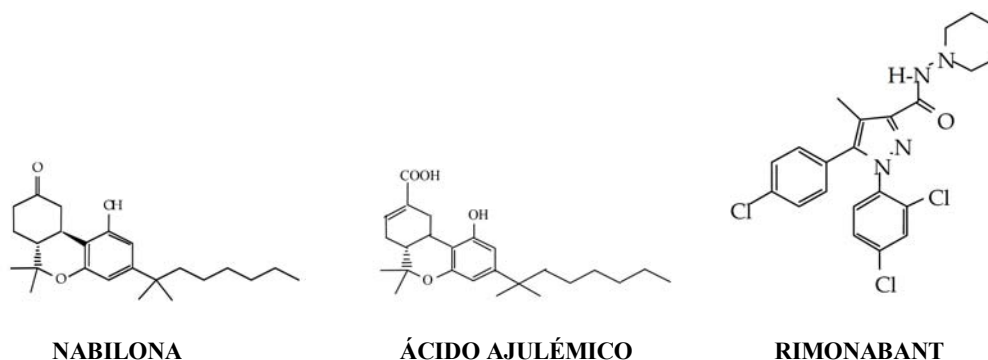
### 3.6.2 Cannabinoides sintéticos

La síntesis de cannabinoides en laboratorio se inició basándose en la estructura de los cannabinoides naturales. Actualmente, los compuestos más nuevos no se relacionan con esa estructura ni con la de los cannabinoides endógenos.

Se han sintetizado gran cantidad de cannabinoides, que actúan como agonistas o antagonistas selectivos a uno u otro receptor. Uno de los mayores esfuerzos es intentar conseguir una sustancia con propiedades terapéuticas, pero sin su capacidad de abuso. Entre otros, algunos de estos cannabinoides sintetizados son el CP-55,940; HU-210, cien veces más potente que el THC; WIN 55,212-2; HU-211 (dexanabinol); el levonantradol; el CT3 o IP751 (ácido ajulémico); o el rimonabant, antagonista selectivo del receptor CB1 indicado como adyuvante de la dieta, pero también retirado del mercado. (Grotenhermen 2006; Pertwee 2014).

Son de interés dos de los cannabinoides sintéticos comercializados: el dronabinol que es THC sintético y que se usa como un estimulante del apetito, analgésico y antiemético; y la nabilona, derivado también del THC sin acción psicoactiva usado como estimulante del apetito y antiemético..

Algunos cannabinoides sintéticos forman parte del fenómeno de drogas emergentes, conocidos por “spice drugs” (v. apartado 3.4.1.2).



**Figura 3.7** Estructura química de cannabinoides sintéticos (nabilona, ácido ajulémico y rimonabant)

## 3.7 FARMACODINÁMICA

El mecanismo de acción de los cannabinoides se ha explicado en los apartados 3.5.4 y 3.5.5.

### 3.7.1 Afinidad de los fitocannabinoides por los receptores y efectos farmacológicos

El tipo de efecto y la intensidad de los efectos farmacológicos dependerá de la cantidad de cannabinoide en sangre y de la proporción de cada uno de ellos. El consumo agudo de cannabis produce sensación de euforia o bienestar, hilaridad o risa fácil, relajación, aumento de la sociabilidad, potenciación de las percepciones sensoriales y sensación de hambre. Pueden considerarse como indeseables la sedación, afectación de la memoria, cambios en la percepción del

paso del tiempo, empeoramiento del rendimiento psicomotor y de la coordinación motora, taquicardia, hipotensión postural, inyección conjuntival y ptosis palpebral A elevadas dosis. Paranoia y psicosis (Galindo et al. 2014; Volkow et al. 2014)

El consumo crónico de cannabis puede producir (PNSD 2009; Hall & Degenhardt 2014; Volkow et al. 2014):

- “Síndrome amotivacional” o intoxicación crónica. El uso crónico de marihuana se ha asociado con un estado caracterizado por apatía y pérdida de motivación, con deterioro en los rendimientos académicos y cambios en la conducta (llamado *síndrome amotivacional*)
- Trastornos de memoria. Se ha observado disminución de la cognición.
- Relación con psicosis y esquizofrenia (van Amsterdam et al. 2015).
- Trastorno por consumo (v. apartado 3.7.3).

La siguiente tabla resume la afinidad de los cannabinoides y los efectos farmacológicos ejercidos sobre el sistema endocannabinoide:

**Tabla 3.1** Afinidad de los fitocannabinoides por los receptores cannabinoides y efectos farmacológicos (Health Canada 2013).

Compuesto	Afinidad	Efectos
THC	Agonista parcial CB1 y CB2. Afinidad por otros receptores no cannabinoides.	Psicoactivos a través de sus acciones en el receptor CB1. Propiedades reforzantes y abuso.
$\Delta 8$ -THC	Agonista parcial en los receptores CB1/2.	Acciones similares al THC en potencia y eficacia. Posible mayor potencia antiemética que el THC.
CBN	Afinidad baja por CB1, mientras que por el CB2 es mayor.	10% de la actividad de THC. Posibles propiedades inmunosupresoras.
CBD	No parece unirse a CB1 o CB2, pero puede tener actividad en la modulación de un número significativo de otros objetivos, incluyendo los canales iónicos, receptores y enzimas.	No psicoactividad detectable. Posibles efectos antiinflamatorios, analgésicos, antináuseos, antieméticos, antipsicóticos, antiisquémicos, ansiolíticos sedantes y antiepilépticos.
THCV	Antagonista CB1 y podría actuar como agonista parcial de CB2.	Posibles efectos antiepilépticos/anticonvulsivos.
CBG	Agonista parcial CB1/2. Puede bloquear los receptores 5-HT1A y agonista del receptor $\alpha 2$ -adrenérgico	Se sugiere que puede tener algunas propiedades anti-inflamatorias y analgésicas.

La tabla 3.2 detalla los efectos farmacológicos de cannabis en el rango de dosis terapéuticas. Muchos de los efectos son bifásicos, con aumento de la actividad con dosis agudas o más pequeñas, y disminución de la misma con dosis mayores o el uso crónico. Los efectos pueden diferir en gran medida entre los individuos y pueden ser mayores en las personas que están gravemente enfermas, ancianos o aquellos que consumen otras drogas.

**Tabla 3.2** Efectos farmacológicos del cannabis (Kumar et al. 2001; Greydanus et al. 2013; Health Canada 2013; Batalla et al. 2014; Hall & Degenhardt 2014; PNSD 2009)  
[\(http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23262/SPC/Sativex+Oromucosal+Spray/\)](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23262/SPC/Sativex+Oromucosal+Spray/)

<b>Sistema nervioso central (SNC)</b>
<i>Psicológicos.</i> Euforia ( <i>high</i> ), disforia, bienestar, sentimiento de relajación, risa fácil, locuacidad, ansiedad, despersonalización, precipitación o agravamiento de psicosis, síntomas paranoides, pánico. Síndrome “amotivacional” o intoxicación crónica, <i>flashback</i> .
<i>Percepción sensorial.</i> Aumento de la percepción visual, auditiva, táctil. Distorsión del espacio y del tiempo. Alucinaciones.
<i>Sedativos.</i> Depresor generalizado del SNC, somnolencia.
<i>Cognitivos.</i> Alteraciones de la memoria reciente. Dificultad en la concentración.
<i>Rendimiento psicomotor.</i> Empeoramiento del tiempo de reacción y atención.
<i>Función motora.</i> Relajante (tono) muscular, incoordinación, ataxia, disartria, debilidad.
<i>Sensibilidad.</i> Actividad analgésica, aumento de la sensibilidad térmica. Hipotermia.
<i>Náuseas/Emesis. Hiperémesis.</i> Disminución de las náuseas, antiemético. La hiperémesis puede ocurrir a dosis elevadas o uso crónico.
<i>Apetito.</i> Orexígeno.
<i>Tolerancia.</i> Desarrollo de tolerancia con el uso crónico para la mayoría de los efectos conductuales y somáticos, incluyendo la <i>high</i> .
<i>Trastorno por consumo, síndrome de abstinencia.</i> El trastorno por consumo se ha producido de forma experimental, y se observa, clínicamente, tras la intoxicación prolongada. La abstinencia puede provocar el síndrome de abstinencia.
<b>Cardiovascular.</b>
<i>Frecuencia cardíaca.</i> Taquicardia con dosis aguda; desarrollo de tolerancia en la exposición crónica.
<i>Circulación periférica.</i> Vasodilatación, enrojecimiento conjuntival, hipertensión supina, hipotensión postural, sensación de mareo, vértigo
<i>Gasto cardíaco.</i> Aumento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno del miocardio.
<i>Flujo sanguíneo cerebral.</i> Aumento en dosis aguda, disminución con el uso crónico, variaciones región dependiente.
<i>Infarto de miocardio.</i> Aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio dentro de 1 hora después la administración de cannabis, especialmente en personas con enfermedad cardiovascular existente.
<i>Accidente cerebrovascular.</i> Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular tras experimentar un episodio agudo de fumar cannabis.
<b>Respiratorio.</b>
<i>Broncodilatación.</i> Dilatación en exposición aguda.
<i>Carcinogénesis/mutagénesis.</i> Efectos antiproliferativos. Fumar aumenta el riesgo de cáncer de pulmón; sin embargo hay una evidencia conflictiva en la relación, ya que el humo del tabaco contiene sustancias carcinogénicas.
<b>Digestivo</b>
<i>Acciones generales farmacológicas.</i> Disminución de la motilidad gastrointestinal, de la secreción, de vaciado gástrico/colónico, acciones antiinflamatorias. Sequedad de boca.
<i>Hígado.</i> Aumento del riesgo de esteatosis/fibrosis hepática, especialmente en pacientes con hepatitis C.
<i>Páncreas.</i> Riesgo de pancreatitis con el uso crónico.
<b>Ojo</b>
<i>Acciones generales farmacológicas.</i> Disminución de la presión intraocular.
<b>Sistema Inmune</b>
<i>Acciones generales farmacológicas.</i> Inmunoestimulación (consumo crónico, dosis baja) e inmunosupresor (dosis alta, aguda).
<b>Sistema Reproductivo</b>
<i>Hombres.</i> Con la administración crónica: antiandrogénico, disminución de cantidad y calidad espermatozoides; posible desarrollo de posibles efectos inhibitorios sobre el comportamiento sexual de los hombres.
<i>Mujeres.</i> Efectos no concluyentes (posiblemente debido al desarrollo de tolerancia) en cambios en el ciclo menstrual, la supresión de la ovulación, sobre la secreción de prolactina. Efectos estimulantes o inhibitorios dosis dependiente en el comportamiento sexual.
<b>Embarazo</b>
Riesgo de bajo peso en el feto y de alteraciones cognitivas y psicopatológicas en la adolescencia

### 3.7.2 Tolerancia

La *tolerancia* es un estado de adaptación en el que la exposición a un principio activo provoca cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos del fármaco en el tiempo, que se traduce en la necesidad progresiva de administrar cantidades crecientes de una sustancia para conseguir el efecto deseado.

La tolerancia suele aparecer a los efectos inducidos por los cannabinoides sobre las respuestas al dolor, actividad locomotora, control de la motricidad, temperatura corporal, respuestas cognitivas, motilidad gastrointestinal, evolución del peso corporal, función cardiovascular, actividad anticonvulsivante y respuestas endocrinas (Iversen 2003).

En los cannabinoides, la tolerancia parece ser, principalmente, el resultado de la participación de mecanismos farmacodinámicos, si bien los de tipo farmacocinético también pudieran estar implicados (cambios en la absorción, distribución, biotransformación y excreción de estos compuestos).

La tolerancia farmacodinámica está ligada a la reducción del número de los receptores CB1 principalmente (por degradación, internalización y/o disminución de su expresión génica), desensibilización de estos (por desacoplamiento del receptor de la cascada de transducción de señales debido a disminución de la expresión y/o de la actividad de la proteína G). Otros mecanismos que afectan al sistema opioide endógeno también pueden estar implicados en el desarrollo de esta tolerancia cruzada entre compuestos de naturaleza opioide y cannabinoide (Health Canada 2013).

La duración del fenómeno de tolerancia tras el cese de la administración crónica de cannabinoides es muy corta. En el ámbito clínico, la tolerancia a los efectos de los cannabinoides puede minimizarse mediante la combinación de dosis más bajas de cannabinoides junto con uno o más fármacos terapéuticos distintos.

### 3.7.3 Trastornos por consumo y síndrome de abstinencia

#### 3.7.3.1 Abuso

Este diagnóstico ya no se contempla en el DSM-V. El término *abuso* se encontraba dentro del DSM-IV y DMS-IV-TR y puede producirse cuando se consumen los cannabinoides a pesar del daño o amenaza de daño de la salud física, mental o el bienestar social de un individuo.

#### 3.7.3.2 Trastorno por consumo y síndrome de abstinencia

Hasta el DSM-IV y IV-TR se hablaba de *dependencia* a sustancias al conjunto de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que un individuo continúa consumiendo una sustancia a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella. Actualmente en el DSM-V este trastorno ha desaparecido y se incluye en el llamado *trastorno por consumo de sustancias*.

El *síndrome de abstinencia* es el conjunto de signos y síntomas que aparecen al cesar bruscamente el consumo de una sustancia (ira, ansiedad, inquietud, irritabilidad, depresión, trastornos del sueño,

sueños extraños, disminución del apetito y pérdida de peso), y que desaparecen al volverla a consumir.

En la siguiente tabla se describen los criterios DSM-V de trastorno por consumo de cannabis y en la tabla 3.4 se describen los criterios de abstinencia.

**Tabla 3.3** Criterios DSM-V de trastorno por consumo de cannabis  
(Psiquiatría 2013)

<b>Criterios DSM-V de trastorno por consumo de cannabis</b>
A. Un modelo problemático de consumo de cannabis que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:
1. Se consume cannabis con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de cannabis.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir cannabis, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cannabis.
5. Consumo recurrente de cannabis que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de cannabis a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del mismo.
7. El consumo de cannabis provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de cannabis en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de cannabis a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el mismo.
10. Tolerancia, definida por alguno de los signos siguientes:
a. Una necesidad de cantidades cada vez mayores de cannabis para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de cannabis.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los signos siguientes:
a. Presencia del síndrome de abstinencia característico del cannabis (véanse los Criterios A y B del conjunto de criterios de abstinencia de cannabis, pág. 271).
b. Se consume cannabis (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia.

**Tabla 3.4** Criterios DSM-V de abstinencia (Psiquiatría 2013)

<b>Criterios DSM-V de abstinencia</b>
A. Cese brusco del consumo de cannabis, que ha sido intenso y prolongado (p. ej. consumo diario o casi diario, durante un periodo de varios meses por lo menos).
B. Aparición de tres (o más) de los signos y síntomas siguientes aproximadamente en el plazo de una semana tras el Criterio A:
1. Irritabilidad, rabia o agresividad.
2. Nerviosismo o ansiedad.
3. Dificultades para dormir (es decir, insomnio, pesadillas).
4. Pérdida de apetito o de peso.
5. Intranquilidad.
6. Estado de ánimo deprimido.
7. Por lo menos uno de los síntomas físicos siguientes que provoca una incomodidad significativa: dolor abdominal, espasmos y temblores, sudoración, fiebre, escalofríos o cefalea.
C. Los signos o síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluidas una intoxicación o abstinencia de otra sustancia.

En clasificaciones más antiguas se hablaba de dos tipos de dependencia, la dependencia física y la psicológica (es decir, la adicción), dos conceptos independientes, pero relacionados entre sí en ciertas situaciones. Aunque en las modernas clasificaciones no se emplea esta terminología, son aún utilizadas por su fácil comprensión en muchos ámbitos.

La *dependencia física* es un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico según la clase de fármaco; puede ser producida por el cese abrupto, o la reducción rápida de la dosis, disminuyendo el nivel en sangre del fármaco, y/o por la administración de un antagonista.

En el consumo crónico de cannabinoides ha podido definirse un síndrome de abstinencia que implica dependencia física. Los síntomas de abstinencia son leves, incluso entre los consumidores de grandes cantidades, siendo los más comunes la irritabilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pérdida de apetito o peso, intranquilidad, estado de ánimo deprimido y algún síntoma físico (dolor abdominal, espasmos y temblores, sudoración, fiebre, escalofríos o cefalea). Estos síntomas suelen desaparecer durante la primera semana de abstinencia, con efectos pico entre los días 2 y 4.

La *dependencia psicológica* es una enfermedad primaria, crónica, neurológica, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo, y manifestaciones que se caracterizan por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: deterioro del control sobre el consumo de drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño, y deseo. La definición es casi idéntica a la actual de trastorno de sustancias (que incluye el síndrome de abstinencia) (Greydanus et al. 2013).

### 3.7.4 Toxicidad aguda y crónica

El consumo agudo de elevadas dosis de cannabinoides raramente puede provocar intoxicación, que se presenta como una exageración de los efectos de los cannabinoides, como disforia con ansiedad o crisis de angustia, alteraciones del humor, despersonalización, delirios y, excepcionalmente, alucinaciones. Estos episodios suelen ser breves y, por lo general, no requieren tratamiento farmacológico. La presentación de *delirium*, con síntomas típicos como confusión, despersonalización o sensación de temor entre otros, no es frecuente en el consumo de cannabis y suele darse cuando se consumen grandes cantidades; siendo un cuadro clínico transitorio y limitado en el tiempo, pero recurrentes en sucesivas exposiciones al tóxico. No se conoce la dosis letal del cannabis.

El tratamiento farmacológico suele ser benzodiazepinas, antipsicóticos atípicos o propanolol; mientras que el flumazenilo y el CBD se están estudiando (Greydanus et al. 2013).

En el caso de los *cannabinoides sintéticos* se han descrito intoxicaciones graves con cuadros psicóticos floridos, taquicardia e hipertensión, convulsiones e incluso la muerte, síntomas que se relacionan con su potencia como agonistas y a su ausencia de CBD.

En la siguiente tabla se muestran los criterios DSM-V de intoxicación por cannabis:

**Tabla 3.5** Criterios DSM-V de intoxicación por cannabis (Psiquiatría 2013)

<b>Criterios DSM-V de intoxicación por cannabis</b>
A. Consumo reciente de cannabis.
B. Comportamiento problemático o cambios psicológicos clínicamente significativos (p. ej. descoordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de paso lento del tiempo, alteración del juicio, aislamiento social) que aparecen durante o poco después del consumo de cannabis.
C. Dos (o más) de los signos o síntomas siguientes que aparecen en el plazo de dos horas tras el consumo de cannabis:
1. Inyección conjuntival.
2. Aumento del apetito.
3. Boca seca.
4. Taquicardia.
D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluida una intoxicación con otra sustancia.



## 3.8 FARMACOCINÉTICA Y BIODISPONIBILIDAD

En este apartado se detallan los procesos a los que los exocannabinoides (fitocannabinoides y sintéticos) son sometidos cuando son administrados; procesos que tendrán impacto en sus efectos farmacológicos.

### 3.8.1 Absorción

La cantidad y velocidad de cannabinoide que pasa de la zona de absorción a la sangre depende de la vía de administración y forma farmacéutica.

(Grotenhermen 2003; Huestis 2007; Health Canada 2013)

- *Vía respiratoria.* Es la más rápida y la que proporciona mayor cantidad absorbida, sin embargo, la semivida del THC es menor.

Esta vía de administración suele utilizarse para *fumar* cannabis en cigarrillo (solo o mezclado con tabaco). El tiempo máximo de absorción, ( $t_{max}$ ) es de entre 3-10 minutos. Los efectos se inician entre segundos y minutos tras haber consumido la sustancia y persisten hasta 2 y 3 horas. En esta vía se produce un efecto de primer paso en los pulmones. La biodisponibilidad del THC por esta vía es del 10-25%. La inhalación fumada de una dosis única de 16 mg de THC reporta una  $C_{max}$  = 84.3 ng/ml (rango 50-129 ng/ml) y un  $t_{max}$  = 9 minutos.

Una alternativa es la *vaporización*, siendo los efectos comparables a la administración fumada. Sin embargo, la absorción es algo más rápida en la vaporización. Además, esta parece ser mejor tolerada, ya que reporta menos efectos adversos (Maertens et al. 2009). La inhalación de 32 mg de THC vaporizado produjo una  $C_{max}$  = 126.1 ng/ml en un  $t_{max}$  = 3 min (Abrams et al. 2011). Pueden utilizarse diferentes vaporizadores para ello, por ejemplo el aparato Volcano®.

- *Vía oral.* La absorción oral es lenta y errática. Los alimentos pueden retrasar la absorción de los cannabinoides. El  $t_{max}$  es de 2-4 horas y el inicio de los efectos se da entre media hora y 2 horas postadministración, pudiendo durar los mismos unas 6 horas. En esta vía la biodisponibilidad del THC es menor debido al metabolismo intestinal y al efecto de primer paso hepático, en el que se produce una primera metabolización parcial de la cantidad absorbida antes de llegar a la circulación mayor; siendo entonces la biodisponibilidad de un 5-10%. (Abanades et al. 2005) (Galindo et al. 2014)

La administración de una dosis única 10 mg de THC (dronabinol) en voluntarios sanos se asocia con una  $C_{max}$  = 3.8 ng/mL THC (1.1–12.7 ng/ml), 1-2 h después de la ingestión.

El dronabinol y la nabilona, comercializados bajo los nombres de Marinol® y Cesamet® respectivamente, se administran por esta vía.

- *Vía oromucosa.* Cuando el THC y otros cannabinoides se administran por esta vía, los niveles sanguíneos son inferiores a los alcanzados por la misma dosis fumada, pero comparables a los observados con la administración oral de dronabinol.

La mezcla de THC:CBD (nabiximoles), comercializado bajo el nombre de Sativex®, se administra por esta vía.

Una dosis única de nabiximoles (Sativex®) de 10,8 mg de THC y 10 mg de CBD, produce una C<sub>max</sub> de THC de 5,5 ng/mL y aproximadamente 3 ng/mL en el caso del CBD, en un tiempo de 2-4 h, aunque existe una amplia variación interindividual en las concentraciones plasmáticas pico de cannabinoides y en el tiempo de inicio y de los efectos agudos.

- *Vía rectal.* Puede ser una vía adecuada en algunos casos ya que se evita el fenómeno de primer paso hepático. Aunque el THC no se absorbe vía rectal, sí lo hace el profármaco THC-hemisuccinato. Las concentraciones plasmáticas de THC son dosis y vehículo dependientes y también varían de acuerdo con la estructura química del éster de THC. La biodisponibilidad de THC por vía rectal puede llegar a ser del 52-61%, resultando mayor que la oral.

En los seres humanos, las dosis rectal de 2.5-5.0 mg del éster hemisuccinato de THC se asocian con una C<sub>max</sub> entre 1.1-4.1 ng/mL dentro de 2-8 h.

- *Vía tópica.* Esta vía evita el efecto de primer paso hepático. El carácter altamente hidrofóbico de los cannabinoides frena la absorción de estos a través de la capa acuosa de la piel.

La administración de 8 mg de Δ8-THC puede provocar una concentración plasmática en estado estacionario media de 4.4 ng/mL Δ8-THC dentro de 1.4 h en un modelo de conejillo de indias, y esta concentración se mantuvo durante al menos 48 h. La permeabilidad del cannabidiol (CBD) y del cannabinol (CBN) fue 10 veces mayor que para Δ8-THC (Valiveti et al. 2004).

No hay estudios clínicos evaluando la absorción de cannabinoides bajo la forma farmacéutica de crema, ungüento o loción.

- *Vía intravenosa.* Por vía intravenosa la dosis administrada llega inmediatamente en su totalidad a la circulación mayor, por lo que se calcula que es entre 5 a 10 veces más potente que la vía intrapulmonar u oral (Grotenhermen 2003; Huestis 2005). Debido a las dificultades de formulación y administración, ésta se reserva habitualmente para la investigación. Un estudio que evaluaba los efectos psicomiméticos de los cannabinoides en 22 individuos sanos, señaló que una dosis intravenosa de 2.5 mg de THC reportó una C<sub>max</sub>=82±87.4 ng/mL a los 10 minutos de la administración (D'Souza et al. 2004).

### 3.8.2 Distribución

El THC sigue un patrón farmacocinético multicompartmental. Se une entre un 95-99% a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 500-800 L (aprox. 10 L/Kg). Dada su elevada hidrofobicidad se distribuye rápidamente a los tejidos más irrigados y posteriormente al tejido adiposo. Dado su elevado carácter lipófilo atraviesa fácilmente las membranas y pasa la barrera hematoencefálica, la placentaria y se encuentra en la leche materna. Menos del 1% la dosis de THC administrada alcanza el cerebro (Abanades et al. 2005; Huestis 2007; Galindo et al. 2014)

### 3.8.3 Metabolismo

Los cannabinoides pueden sufrir metabolismo en varios tejidos como el pulmonar, intestinal, hepático o cardíaco. Sin embargo, son metabolizados en gran parte por el hígado mediante hidroxilación y oxidación microsomal por el citocromo P450 (principalmente por la subunidad CYP2C9).

Se han identificado alrededor de 100 metabolitos del THC, muchos de ellos psicoactivos. De la hidroxilación del THC deriva el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), un principal metabolito activo biológicamente. El 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) se acumula en los tejidos al igual que el THC. Al tratarse de un compuesto psicoactivo su presencia en cerebro potenciaría los efectos iniciados por el THC. Del 11-OH-THC deriva el 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH), inactivo y eliminado por la orina; es utilizado como marcador biológico del consumo de cannabis en los métodos rápidos de análisis de orina. El mismo THC y otros cannabinoides sufren circulación enterohepática, que facilita el reingreso de los cannabinoides al organismo y explica la elevada excreción fecal detectada. (Huestis 2005; Huestis 2007; Greydanus et al. 2013)

La administración oral de una dosis única de 2.5 mg de dronabinol se asocia con un valor de C<sub>max</sub> de 11-hidroxi-THC de 1.19 ng/mL (rango: 0.4-1.9 ng/mL) (Health Canada 2013).

### 3.8.4 Eliminación

La eliminación se produce en un 80% a través de la bilis/heces y en un 20% en la orina como THC-COOH. Este se excreta, aunque en concentraciones menores, en saliva, sudor y cabello. La semivida de eliminación del THC es de 25-36 horas, pero su completa eliminación puede tardar días o hasta 4-7 semanas en consumidores crónicos.

La lenta eliminación del THC se explicaría por una parte, por la comentada circulación enterohepática del mismo THC y algunos metabolitos activos; y por otro lado, debido a la existencia de un secuestro en tejidos grasos debido a la elevada liposolubilidad de los cannabinoides (Huestis 2007; Galindo et al. 2014).

## 3.9 INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

### 3.9.1 Interacción cannabinoides vs. cannabinoides

Los estudios sobre las interacciones entre los distintos cannabinoides son limitados, y las diferencias en los resultados entre ellos podrían explicarse por las diferencias en las dosis y ratios THC:CBD, vías de administración, duración del tratamiento, así como particularidades biológicas individuales. Las interacciones pueden deberse a mecanismos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos.

La preadministración de CBD parece potenciar algunos efectos del THC (mecanismo farmacocinético); mientras que la coadministración simultánea parece derivar en la atenuación de algunos efectos del THC (mecanismo farmacodinámico).

Además, la razón CBD:THC podría tener un papel determinante en que el efecto final fuera potenciador o antagónico, siendo atenuados los efectos del THC por el CBD cuando el ratio es 8:1 y potenciados si el ratio es 2:1. La potenciación de los efectos del THC podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático y al resultante aumento de los niveles de THC plasmático (Zuardi & Karniol 1983; Zuardi, Hallak, et al. 2012; Klein et al. 2011).

Otras investigaciones reportaron una significativa atenuación en la intoxicación de THC cuando se administró CBD en ratios CBD:THC 1:1 y 2:1 por vía oral, y 4:1 fumado. Mientras que otros estudios no mostraban cambios en ratios 2:1 ratio vía oral. Por otro lado, en el estudio llevado a cabo por Karschner no se observó modulación farmacodinámica por parte del CBD a dosis terapéuticas (Karschner et al. 2011).

### 3.9.2 Interacción cannabinoides vs. otros fármacos

La siguiente tabla detalla las posibles interacciones entre el cannabis y otros fármacos:

**Tabla 3.6** Interacciones entre cannabis y otros fármacos o drogas (PNSD 2009) (<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23262/SPC/Sativex+Oromucosal+Spray/>)

Fármaco/droga concomitante	Efecto clínico
Anfetamina, cocaína, otros agentes simpaticomiméticos	Hipertensión aditiva, taquicardia, posible cardiotoxicidad El THC incrementa los efectos subjetivos de la cocaína y amfetamina
Antiinflamatorios no esteroideos (Indometacina, ácido acetilsalicílico)	Reducen los efectos subjetivos y cardiovasculares del THC
Atropina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos	Taquicardia aditiva o superaditiva, somnolencia
Amitriptilina, amoxapina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos	Taquicardia aditiva, hipertensión, somnolencia
Sedantes: barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, bupiriona, antihistamínicos, relajantes musculares, otros depresores del SNC	Somnolencia aditiva y depresión del SNC. Aumenta la depresión respiratoria de los opioides. El TCH incrementa la analgesia provocada por la morfina
Ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona, otros inhibidores de la proteasa	Son inhibidores potentes del CYP3A4 y pueden incrementar la concentración plasmática de los cannabinoides
Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan	Son inductores potentes del CYP3A4 y pueden reducir la concentración plasmática de los cannabinoides
Disulfiram, fluoxetina	Reacción hipomaniaca
Barbitúricos	El TCH disminuye la depuración de estos fármacos debido a una inhibición de su metabolismo
Teofilina	Aumento del metabolismo de la teofilina
Opioides	Tolerancia cruzada y potenciación mutua
Naltrexona	Incremento de los efectos de THC por bloqueo de los receptores opioides
Etanol	Incremento de los efectos subjetivos y cardiovasculares del THC. Incremento de la sedación y del deterioro del rendimiento psicomotor del alcohol

### 3.10 APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CANNABINOIDES

El espectro de las posibles aplicaciones terapéuticas del estímulo farmacológico cannabinoide se ha ido ampliando en los últimos años; esto, seguramente relacionado con el hecho de que el sistema endocannabinoide participa en procesos básicos de la función neuronal como los anteriormente descritos de señalización retrógrada. Sin embargo, la amplitud de posibles indicaciones para los agonistas de los receptores cannabinoideos no guarda todavía proporcionalidad con la relación, más bien corta, de moléculas ya aprobadas para su uso en clínica.

Las acciones terapéuticas pueden tener una dirección potenciadora cannabinoide, o por el contrario estar dirigidas hacia el antagonismo, principalmente del receptor CB1.

La *potenciación cannabinoide* puede realizarse mediante la activación agonista directa o alostérica. Se investigan otras formas de manipulación terapéutica del sistema cannabinoide, como es la modulación de la concentración de endocannabinoideos mediante la inhibición de su degradación.

La mayoría de las acciones relacionadas con patologías del SNC, como trastornos cognitivos o eméticos, están asociadas al estímulo de los receptores CB1. Sin embargo, el papel de los CB2 es fundamental en patologías que afectan a proliferación celular, dolor neuropático (parcialmente) e inflamación (Michler et al. 2013; Dhopeswarkar & Mackie 2014; Gui et al. 2014). En este caso, los agonistas inversos pueden inhibir la migración y el tráfico leucocitario tanto *in vivo* como *in vitro* y pueden presentar interés en el manejo de los procesos inflamatorios (Thomas et al. 2007).

Las indicaciones que se apoyan en evidencias totalmente contrastadas y que comentaremos en más detalle son las siguientes:

- 1) Acción analgésica, ya sea en dolor postoperatorio o neuropático, en particular en pacientes con trastornos espásticos o neoplásicos.
- 2) Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia
- 3) Síndromes caquético-anoréxicos en pacientes con SIDA o cáncer terminal.
- 4) Trastornos espásticos y otros síntomas relacionados, sobre todo en pacientes con esclerosis múltiple, Huntington o lesiones medulares.

Otras indicaciones de interés teórico, aunque todavía no existe una evidencia clínica definitiva incluyen el glaucoma, los trastornos inflamatorios del tubo digestivo, ciertos tipos de shock, trastornos de carácter ansioso, depresión y patología tumoral (inhibir el crecimiento de ciertos tumores tanto del sistema nervioso central como periférico) (Atwood et al. 2012; Calvaruso et al. 2012; Velasco et al. 2012; Emery et al. 2014; Scott et al. 2014). Finalmente, otras posibles aplicaciones de fármacos CB1/CB2 incluyen la osteoporosis, las alteraciones motoras de la enfermedad de Parkinson, incluyendo las discinesias inducidas por el tratamiento de levodopa en este trastorno, Huntington, síndrome de Tourette (Müller-Vahl et al. 1999; Müller-Vahl 2003; Fernández-Ruiz 2009) y la patología hepática crónica (Pertwee 2014; Robson 2014).

Dentro de las indicaciones basadas en el *antagonismo del sistema endocannabinoide*, las aplicaciones terapéuticas relacionadas con el receptor CB1 son importantes. La eficacia de antagonistas cannabinoides está totalmente comprobadas en dos indicaciones terapéuticas.

Una de ellas sería el tratamiento de la obesidad/síndrome metabólico; así como de parámetros metabólicos asociados, tales como niveles de triglicéridos y de colesterol (Boon et al. 2014). Estos hallazgos apuntan hacia un papel potencial de los antagonistas del receptor CB1 sobre enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 (Antel et al. 2006) (donde desempeñarían un papel importante en la regulación del metabolismo y del equilibrio energético que implicaría la presencia en diferentes tejidos periféricos (hígado, tejido adiposo, páncreas (Bellocchio et al. 2008; Di Marzo 2008; Bermudez-Silva et al. 2012).

Por otra parte, para el tratamiento de la adicción a las drogas (tabaco, alcohol o heroína entre otras) (Maldonado et al. 2006; Beardsley et al. 2009). Otras moléculas están en diversas fases de desarrollo clínico, tanto para las patologías comentadas como para otras en las que también se ha propuesto su utilidad (isquemia cerebral, íleo paralítico, trastornos de memoria en Alzheimer (Campillo & Páez 2009), Parkinson o esquizofrenia entre otras) (Grotenhermen 2005; Robson 2014).

A continuación comentaremos en más detalle las indicaciones en las que los cannabinoides parecen presentar una evidencia terapéutica.

### **3.10.1 Dolor**

La etiología del dolor es múltiple, su tratamiento es complejo y suele requerir un abordaje multidisciplinar. El dolor agudo o de tipo inflamatorio suele estar bien controlado con los analgésicos típicos; sin embargo, la cronificación en el dolor de origen neuropático y en el de larga duración implica una dificultad derivada del desarrollo de mecanismos de sensibilización, tanto en la periferia como en el SNC, que hacen que al estímulo nociceptivo se unan componentes neuropáticos de difícil tratamiento. En estos casos, el uso de los cannabinoides puede tener interés terapéutico.

Los trastornos del dolor que suelen tener indicación terapéutica con cannabinoides son los cronificados que no responden a los analgésicos de primera línea. Así, el dolor en pacientes con cáncer, en esclerosis múltiple (principalmente causado por la espasticidad), y dolor neuropático de otras etiologías (lesiones de médula espinal, amputación de un miembro, avulsión del plexo braquial, pacientes con SIDA, cefaleas y otros de origen no especificado) (Rahn & Hohmann 2009; Xiong et al. 2012).

### **3.10.2 Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia**

Las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es uno de los efectos adversos más molestos y comunes asociados con el tratamiento del cáncer. Según el momento de aparición, las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia se clasifican en: 1) agudos, las primeras 24 h tras la administración del tratamiento; 2) tardíos, a partir de las 24 h; 3) anticipatorios o condicionados, antes de la administración del tratamiento.

Aunque los vómitos agudos inducidos por la quimioterapia suelen estar bien controlados con los tratamientos actuales de primera línea, la eficacia de estos tratamientos antieméticos en la prevención y en las náuseas/vómitos tardíos es más limitada y sólo alrededor del 50% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos experimentan una mejoría en el tratamiento de los vómitos agudos. En este sentido, los cannabinoides pueden ser beneficiosos (Plasse et al. 1991; Kris 2003; Grotenhermen 2006; Osei-Hyiaman 2007; Greydanus et al. 2013).

Debemos destacar que el uso excesivo de cannabis está relacionado paradójicamente con el síndrome de vómitos cíclicos crónico, la hiperemesis.

La *anorexia nerviosa* podría ser una de las dianas en el tratamiento con cannabinoides. A nivel epidemiológico, el sistema endocannabinoide se ha relacionado genéticamente con la regulación del apetito y los trastornos alimentarios como la anorexia nerviosa. Sin embargo, en estudios genéticos no se ha encontrado asociación entre los genes que codifican el sistema endocannabinoide y la manifestación de la anorexia nerviosa (Health Canada 2013).

### **3.10.3 Caquexia y anorexia en pacientes con SIDA y cáncer**

La capacidad orexígena del cannabis es ampliamente reconocida. Las personas que consumen cannabis tienen una ingesta más elevada de energía y nutrientes que los que no consumen. La alta concentración de receptores CB1 en las áreas del cerebro asociadas con el control de la ingesta de alimentos y la saciedad demuestra la relación entre el consumo de cannabis y la regulación del apetito. Además, la creciente evidencia sugiere un papel del sistema endocannabinoide no sólo en la modulación del apetito, la palatabilidad de alimentos y la ingesta, sino también en el metabolismo energético, de lípidos y de la glucosa (Osei-Hyiaman 2007).

El cannabis está indicado en situaciones clínicas en las que el aumento de peso se considera beneficioso, tales como en la atrofia muscular asociada con el VIH y pérdida de peso.

Más de la mitad de los pacientes con cáncer avanzado experimentan falta de apetito y/o pérdida de peso. La anorexia se considera uno de los síntomas más molestos asociados con el cáncer.

### **3.10.4 Trastornos espásticos y otros síntomas relacionados, sobre todo en pacientes con esclerosis múltiple, Huntington o lesiones medulares**

La espasticidad es un trastorno del sistema nervioso que se caracteriza por un aumento del reflejo tónico de estiramiento (tono muscular), con reflejos tendinosos exagerados, debido a un hiperexcitabilidad del reflejo miotático. Las causas de la espasticidad pueden ser varias, entre ellas se incluyen los traumatismos del cerebro o la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o la fenilcetonuria.

Los agonistas del receptor cannabinoide pueden aliviar el dolor neuropático, espasticidad, espasmos musculares, y la calidad del sueño en estos pacientes. En este sentido, la esclerosis múltiple y las lesiones medulares son las patologías que más interés suscitan en su tratamiento con cannabinoides (Grotenhermen 2006; Pryce et al. 2014).

Dado que la esclerosis múltiple es la patología estudiada en esta revisión sistemática, la comentaremos un poco más en detalle.

### 3.10.5 Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del sistema nervioso central y la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Este hecho implica una substancial pérdida de calidad de vida de estos pacientes durante gran parte de su vida.

Estudios realizados, sobretodo en la última década, han establecido que son múltiples los mecanismos de actuación de los cannabinoides y en diferentes dianas celulares los que podrían sustentar las acciones beneficiosas del sistema endocannabinoide en las patologías del SNC con inflamación crónica y en particular en la EM.

Por un lado, podemos considerar los aspectos paliativos de mejora de la sintomatología que englobarían en parte acciones relacionadas con espasticidad muscular y dolor (Pryce et al. 2014). Por otro, también debemos considerar los aspectos relacionados con la reparación y recuperación funcional que estarían relacionados con la participación del sistema cannabinoide en la regulación del proceso inmunoinflamatorio, y en los mecanismos de neuroprotección y de remielinización; siendo estos datos principalmente procedentes de estudios con modelos animales (Arévalo-Martín et al. 2008).

La neurodegeneración es un proceso complejo en el que están involucrados múltiples mecanismos. Los procesos de inflamación se encuentran implicados en la EM y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas como Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Huntington.

Cabe destacar que la inflamación característica de las enfermedades neurodegenerativas no sólo es una consecuencia de la enfermedad, sino que también puede producir neurodegeneración por sí misma a través de la liberación de mediadores tóxicos o por la actuación de la respuesta autoinmune, como ocurre en el caso de la esclerosis múltiple

El efecto neuroprotector que ejercen los cannabinoides se realiza tanto a través del receptor tipo CB1 como del tipo CB2. Los receptores CB1 pueden provocar un efecto neuroprotector a través de la inhibición de la liberación de glutamato; mientras que los receptores CB2 modulan el sistema autoinmune y actúan sobre la inflamación (Arévalo-Martín et al. 2008). Otro mecanismo independiente es la capacidad antioxidante de algunos cannabinoides como son el THC, la nabilona, el cannabinol y el HU-211 entre otros (Grundy et al. 2001; Grundy 2002; Fernández-Ruiz et al. 2010).

Llama la atención, que aunque es conocida la afectación de las funciones cognitivas por los agonistas cannabinoides, se postula que podrían ser beneficiosos en los trastornos cognitivos neurodegenerativos. La activación del receptor cannabinoide podría reducir el estrés oxidativo y la excitotoxicidad, suprimir procesos neuroinflamatorios y así aliviar los síntomas motores neurodegenerativos y enfermedades cognitivas (Fernández-Ruiz 2009; Bilkei-Gorzo 2012).



Se necesitará la convergencia de una investigación multidisciplinar para comprender la función fisiológica y fisiopatológica de este sistema de señalización lipídica y establecer si los cannabinoides constituyen una nueva herramienta terapéutica con ventajas sobre otros fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

## 3.11 FÁRMACOS EN EL MERCADO

Los preparados comercializados actualmente cuyo principio activo son los cannabinoides son los siguientes:

### 3.11.1 Presentaciones farmacéuticas

En el mercado farmacéutico podemos encontrar los siguientes preparados:

- *Dronabinol*. Presentación en cápsulas conteniendo 2.5mg, 5mg o 10mg. Administración vía oral. Comercializado bajo el nombre de *Marinol*®.
- *Nabilona*. Presentación en cápsulas que contienen 1mg. Administración vía oral. Comercializado bajo el nombre de *Cesamet*®.

Dronabinol y nabilona están aprobados en EE. UU. y en algunos países de Europa para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia anticancerosa. En España se consiguen como medicamentos extranjeros.

- *Extracto de Cannabis sativa L.* (nabiximoles). Extracto botánico en espray que contiene concentraciones aproximadamente iguales de THC y CBD (27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD en 100 mcl) así como otros cannabinoides, terpenoides y flavonoides. El THC y CBD representan aproximadamente el 70% del producto, con un 5% de otros cannabinoides; siendo el resto terpenoides, flavonoides, esteroides, alcanos, y otros productos químicos. Administración oromucosa. Comercializado como *Sativex*® (Huestis 2007).

Autorizado en varios países europeos, entre ellos España, y en Canadá para el tratamiento sintomático del dolor neuropático en adultos con esclerosis múltiple y también como coadyuvante del tratamiento con analgésicos en pacientes adultos con cáncer avanzado.

- *Preparados de cannabis medicinal*. Hierba de cannabis estandarizada, para uso fumado u oral, con marcas como *Cannabis Flos*, *Bedrocan* (19% THC y 1% CBD); *Bedrobinol* (12% THC y 1% CBD); o *Bediol* (6% THC y 7,5% CBD) . Están autorizados en Holanda y Canadá (Galindo et al. 2014; SEIC 2009).

En algunos estados de los EE UU está permitida la adquisición para uso medicinal y recreativo de preparados de cannabis.

Estos medicamentos no son utilizados como tratamiento de primera línea. Además de los usos indicados, son utilizados para usos compasivos.

Debe comentarse el caso del antagonista selectivo del receptor CB1, *rimonabant* (*Acomplia®*, tabletas conteniendo 20 mg de rimonabant), presentado en comprimidos para su administración oral como coadyuvante de la dieta (Grotenhermen 2006). Este medicamento, tras su aprobación en 2006, fue retirado por la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) en enero de 2009 por producir trastornos psiquiátricos y depresión en un alto porcentaje de los pacientes sometidos a tratamiento.

### 3.11.2 Dosis terapéuticas y rangos de dosificación

La administración de una dosis oral diaria de 2.5 mg THC se asocia con un efecto terapéutico (por ejemplo, tratamiento de la anorexia/caquexia relacionada con el SIDA). Naturalmente, la dosificación variará de acuerdo con el trastorno subyacente y las muchas otras variables mencionadas anteriormente.

Los rangos de dosificación para Marinol® (dronabinol) varían de 2.5 mg-40 mg/día de THC, para Cesamet® (nabilona) varían de 0.2 mg-6 mg/día y para Sativex® (nabiximoles) estos varían de una pulverización (2.7 mg THC y 2.5 mg de CBD) a 16 pulverizaciones (43.2 mg THC y 40 mg de CBD) por día (Health Canada 2013).

*“I assume that the endocannabinoid system still holds quite a few surprises. I believe that we shall enjoy learning about them soon.”*

R. Mechoulam (2014)





## 4 REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

### 4.1 CONCEPTO DE REVISIÓN Y METAANÁLISIS. TIPOS DE REVISIONES

La evidencia científica es fruto de la integración e interpretación de los resultados de distintos estudios; raramente un único estudio ha contribuido de forma definitiva al avance del conocimiento médico.

Por otra parte, el gran número de publicaciones científicas sobrepasa la capacidad de los sistemas de control de calidad científicos y, probablemente, la de los especialistas para valorar, interpretar y asumir críticamente sus resultados. Además, es frecuente encontrar estudios con objetivos similares que presentan resultados poco homogéneos o contradictorios.

En consecuencia, las revisiones surgen de la necesidad del análisis individualizado de cada uno de los estudios realizados de forma independiente, para la síntesis de sus resultados y aplicación de esta tanto en el marco teórico del conocimiento científico como en el de la práctica clínica asistencial.

Las *revisiones* son trabajos en los que se realiza la síntesis de los resultados y conclusiones de dos o más estudios originales primarios, realizados de manera independiente y a veces con resultados opuestos, sobre un tema dado.

Mientras que en los estudios primarios los investigadores seleccionan y obtienen los datos de pacientes individuales, siendo estos la unidad de análisis; en las revisiones son los estudios primarios el objeto de análisis.

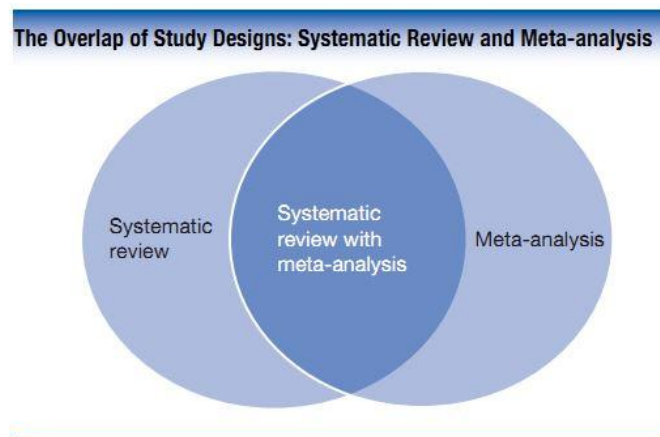
Las aproximaciones para resumir la evidencia incluyen las revisiones narrativas y las sistemáticas (Cook et al. 1995; López Arrieta & Qizilbash 1996; Ferreira González et al. 2011; Centro Cochrane Iberoamericano 2011):

- *Revisiones narrativas*. Conocidos como métodos subjetivos para resumir los resultados de estudios evaluados.
- *Revisiones sistemáticas*. Cuando una revisión se esfuerza en la identificación exhaustiva, a través de toda la literatura de un tema dado, valorando su calidad y sintetizando sus resultados.

A veces, dentro de una revisión sistemática es posible la incorporación de una estrategia estadística con el objetivo de identificar patrones consistentes y las fuentes de variación entre estudios, dando una estimación global del efecto. Uno de los posibles métodos estadísticos es el *metaanálisis*. Por consiguiente, un MA no es una RS, sino que puede ser una parte de ella y una RS no tiene por qué incluir un MA (Gisbert & Bonfill 2004).

Algunos autores a menudo llaman “revisión” a una “revisión sistemática”. De la misma manera, otros se refieren a las “revisiones sistemáticas sin tratamiento estadístico” como *metaanálisis*; y otros, a la inversa, utilizan el término *metaanálisis* para definir una “revisión sistemática que incluye un análisis estadístico” y no para referirse exclusivamente al método estadístico en sí. Por eso es importante entender estos conceptos y qué es lo que significan, puesto que la literatura publicada puede prestarse a confusiones (Centro Cochrane Iberoamericano 2011; González et al. 2014). En este manual se utilizará el término *revisión sistemática* (RS) para el proceso completo y el de *metaanálisis* (MA) para la técnica estadística específica que combina los resultados de los estudios.

La siguiente figura muestra gráficamente las diferencias entre RS y MA.



**Figura 4.1** Diferencias y superposición entre RS y MA (Guyatt et al. 2015).

Los dos apartados siguientes profundizan un poco más en cada uno de los tipos de revisiones.

#### 4.1.2 Revisiones narrativas

Las *revisiones narrativas*, también llamadas *tradicionales* o *de autor*, se conocen como métodos subjetivos para resumir los resultados de estudios. En este tipo de revisiones de la literatura clínica y epidemiológica el experto selecciona cuáles son los artículos más relevantes en torno a un tema de interés y destaca sus hallazgos en términos de resultados (limitándose, habitualmente, a contar el número de estudios con resultados positivos y negativos, por ejemplo, aquellos con resultados a favor o en contra de la efectividad de un determinado tratamiento); incidiendo en menor medida en los aspectos metodológicos o en la calidad científica atribuible a cada uno de los trabajos incluidos (López Arrieta & Qizilbash 1996; Gisbert & Bonfill 2004).

Entre las limitaciones de este tipo de revisiones se encuentra la posibilidad de incurrir en sesgos que provengan (a) de los estudios originales, (b) del investigador, causados por la inclusión

subjetiva de los estudios o la falta de estudios relevantes, (c) de la calidad deficiente de los estudios, o (d) de una interpretación errónea de la respuesta.

Las RS son el intento de superación de estas limitaciones; sin embargo, deben considerarse complementarias y no opuestas a las revisiones narrativas. En contraposición a las revisiones narrativas, las sistemáticas vienen a dotar de un mayor rigor tanto al proceso de selección de los trabajos como a la posterior integración y análisis de los resultados (Fernández-Ballart et al. 1991).

### 4.1.3 Revisiones sistemáticas

Las RS se definen como el análisis de los resultados de estudios originales primarios recopilados mediante una *metodología científica*<sup>6</sup>. Estas revisiones utilizan métodos sistemáticos y explícitos para la búsqueda, selección y evaluación crítica de toda la información disponible sobre una cuestión planteada claramente, así como para valorar la calidad de los estudios que son incluidos, obtención y análisis de los datos; con el objetivo de obtener revisiones más exhaustivas y reducir la posibilidad de sesgos en los resultados y en su interpretación.

Aunque lo más habitual son las RS de ensayos clínicos, existen RS de otros diseños de estudios (como casos-control, cohortes, estudios de pruebas diagnósticas, o RS que incluyen distintos diseños sobre el mismo tema).

En general, se considera que los ensayos clínicos aleatorizados ofrecen una mayor evidencia útil que la que ofrecen los estudios de cohorte, y éstos mejor que la que ofrecen los estudios de casos y controles. Sin embargo, debido a que pocos ensayos clínicos permiten contrastes de hipótesis etiológicas (particularmente para condiciones crónicas), se hace a veces necesaria la combinación de resultados que provengan también de estudios observacionales (cohorte o de casos y controles).

Cuando se realiza una RS sin análisis estadístico, los análisis de los estudios primarios pueden ser narrativos, como un resumen estructurado y una discusión de las características y hallazgos de los estudios, constituyendo un *análisis cualitativo* de la evidencia encontrada. Por otra parte, cuando además realizamos un análisis estadístico, consideramos también un *análisis cuantitativo*.

La Colaboración Cochrane es la principal impulsora en la realización y publicación de las RS. Actualmente, la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas de la Colaboración Cochrane (v. apartado 4.1.3.1) puede considerarse como la más importante, tanto en cantidad como en calidad, en la que se encuentran muchas de las RS.

La declaración PRISMA tiene como objetivo buscar la transparencia de las informaciones de RS importantes al proceso de calificación científica de estos estudios (Urrútia & Bonfill 2010).

En los siguientes apartados se comentará la Colaboración Cochrane y la declaración PRISMA.

---

<sup>6</sup> Método científico. Según el Oxford English Dictionary es un “método o procedimiento que ha caracterizado a la ciencia natural desde el siglo XVII, que consiste en la observación sistemática, medición, experimentación, la formulación, análisis y modificación de las hipótesis” Este minimiza la influencia de la subjetividad del investigador en su trabajo. Basado en los preceptos de falsabilidad y reproducibilidad ([http://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9todo\\_cient%C3%ADfico#cite\\_ref-2](http://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9todo_cient%C3%ADfico#cite_ref-2))

#### 4.1.3.1 La Colaboración Cochrane

*“It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomised controlled trials.”*

Archibald Cochrane

La Colaboración Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) es una organización internacional que pretende fundamentar las decisiones sanitarias en las RS basadas en la evidencia clínica. Esta organización ha nacido, y trabaja como respuesta a este reto; prepara, mantiene y fomenta la difusión de RS de ensayos controlados aleatorios en todos los ámbitos de la atención de la salud (revisiones Cochrane) aplicando un riguroso y sistemático proceso de revisión de las intervenciones en salud (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

La colaboración internacional se inició en 1993, un año después del establecimiento bajo el liderazgo de Ian Chalmers del Centro Cochrane en Oxford, Reino Unido, el cual fue bautizado después con el nombre de Colaboración Cochrane. A día de hoy es una iniciativa independiente e internacionalmente reconocida que cuenta con la participación de más de 120 países. La colaboración Cochrane lleva su nombre en honor de Archibald Cochrane<sup>7</sup>.

Forman parte de su organización, entre otras entidades, los Grupos de Metodología (*Methods Groups*), los Grupos de Revisión (*Review Groups*) y los Centros (*Centres*) (<http://www.cochrane.org/contact/methods-groups-web>).

Existen 14 Centros internacionales que forman parte de la Colaboración Cochrane, entre ellos el Centro Cochrane Iberoamericano, cuyo ámbito de responsabilidad comprende España, Portugal, Andorra y otros 17 países hispanohablantes de América Latina. El Centro Cochrane Iberoamericano ([www.cochrane.es](http://www.cochrane.es)) fue registrado formalmente como Centro Cochrane Español en 1997, entonces ubicado en la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. En junio de 2000, la nueva sede del renombrado Centro Cochrane Iberoamericano se inauguró oficialmente en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona.

La Colaboración Cochrane dispone de una biblioteca, *The Cochrane Library* ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)), conocida en español como la Biblioteca Cochrane Plus ([www.bibliotecacochrane.com](http://www.bibliotecacochrane.com)), que contiene una serie de bases de datos que permiten:

- La publicación de los protocolos y RS realizadas bajo la metodología de la Colaboración Cochrane, en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*, CDSR).

---

<sup>7</sup> Archibald Leman Cochrane (1909-1988). Epidemiólogo británico que contribuyó al desarrollo de la epidemiología como ciencia. Apoyó la creación y organización del Servicio de Salud británico. Sus experiencias vividas en la Guerra Civil Española y II Guerra Mundial marcaron su carrera, haciéndole impulsor de la comunidad médica a adoptar el método científico, hoy base de la medicina basada en la evidencia. Su obra más importante, *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*, de 1972, fue el estímulo para la creación de lo que hoy es la Colaboración Cochrane, la cual lleva su nombre en su honor ([http://en.wikipedia.org/wiki/Archie\\_Cochrane](http://en.wikipedia.org/wiki/Archie_Cochrane); <http://www.cochrane.org/node/35715>)



- La consulta de evaluaciones críticas y resúmenes estructurados de otras RS que cumplen unos criterios de calidad explícitos, en la Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, DARE).
- Consulta bibliográfica de ensayos clínicos controlados y de resúmenes de conferencias y otras fuentes, en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*, CENTRAL).
- Consulta de artículos y libros en el campo de la investigación en revisiones, así como un registro prospectivo de estudios metodológicos, en el Registro Cochrane de Metodología (*Cochrane Methodology Register*).
- Búsqueda de estudios sobre tecnología sanitaria completados y en curso, en la Base de Datos de Estudios de Tecnologías de la Salud (*Health Technology Assessment (HTA) Database*).
- Identificación sistemática de evaluaciones económicas en la Base de Datos de Evaluación Económica (*NHS Economic Evaluation Database (EED)*).

Además, la Colaboración Cochrane cuenta con un Manual Cochrane de RS de intervenciones, que contiene una guía metodológica para la preparación y actualización de las revisiones Cochrane sobre intervenciones y de las revisiones Cochrane globales. Paralelamente, se dispone de un software, *Review Manager* (RevMan), que permite preparar y mantener los protocolos y las revisiones con un formato único; y de un servidor central, *Archie*, para el manejo de documentos (borradores y versiones publicadas de las revisiones) y los datos de contacto.

En este trabajo se ha utilizado el programa *Review Manager versión 5.3* (RevMan 5.3) y se ha revisado el Manual para la realización de la RS y/o el MA (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

#### 4.1.3.2 La declaración PRISMA

En 1999, la declaración *Quality of Reporting of Meta-analyses* (QUORUM) surgió con el objetivo de mejorar, en su publicación, la calidad de las RS de ensayos aleatorizados con MA. QUORUM es una lista de comprobación estructurada de 18 ítems que incluye un diagrama de flujo y que proporciona toda la información que resulta esencial para escribir, interpretar y utilizar adecuadamente los resultados (Liberati et al. 2009; Urrútia & Bonfill 2010).

En 2009, la actualización de QUORUM se conoce como la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*). La elaboración y publicación de PRISMA ha coincidido en el tiempo con la actualización (versión 5) del Manual para las Revisiones Sistemáticas de intervenciones (*Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) de la Colaboración Cochrane. No en vano, muchos de los autores de PRISMA están también involucrados como asesores metodológicos de la Colaboración Cochrane (González de Dios et al. 2011).

QUORUM es ahora PRISMA, una lista de comprobación con 27 puntos y un diagrama de flujo (figura 4.4) que se acompaña de un extenso documento en el que se explica y justifica cada uno de

los 27 ítems propuestos, así como el proceso de elaboración de estas directrices a partir de siete cuadros explicativos sobre ciertos aspectos clave de las RS ((Urrútia & Bonfill 2010).

En este trabajo se ha seguido la recomendación PRISMA y las recomendaciones de la Colaboración Cochrane para la presentación de resultados.

## 4.2 HISTORIA

En el siglo XX asistimos a grandes avances de la medicina, desde el descubrimiento de la penicilina hasta la manipulación genómica. Todo avance de los conocimientos biomédicos está dirigido a mejorar la calidad de vida de los individuos a través de una mejor asistencia clínica y el adecuado uso de las herramientas diagnósticas y terapéuticas. Para ello, los nuevos conocimientos deben ser transmitidos a los profesionales sanitarios y darles una interpretación y aplicabilidad posterior. Sin embargo, la aplicabilidad de los nuevos conocimientos se enfrenta con las creencias y experiencias de aquellos que van a utilizarlos (Giménez 2012).

El crecimiento exponencial de la información ha llevado al empleo de las RS y MA como mecanismo de resumen de múltiples estudios relacionados con una pregunta específica.

El término Medicina Basada en la Evidencia (MBE, en inglés *Evidence Based Medicine*)<sup>8</sup>, definido como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor y más actualizada evidencia para la toma de decisiones en el cuidado de los enfermos; recoge las RS como uno de las más altos niveles de evidencia.

Aunque las raíces de la MBE son inciertas, hay quienes consideran que se remontan a la época de la antigua Grecia o a la antigua civilización china, lo cierto es que a mediados del siglo XIX, autores como Xavier Bichat, François Magendie, Pierre Charles Alexandre Louis (quien postuló el movimiento francés de la *médecine d'observation* en 1830), o Archibald Cochrane en los años setenta del siglo pasado preconizaban un cambio sustancial de la medicina y contribuyeron al enfoque pragmático de la práctica médica (Junquera et al. 2003).

En esta línea, debemos destacar el nombre de A. Cochrane, defensor de la realización de ensayos controlados aleatorizados, quien afirmó a principios de los años setenta la necesidad de disponer de RS de los estudios prospectivos y randomizados en el campo de la atención médica (McKenzie et al. 2013).

Este enfoque pragmático de la práctica médica sirvió de base para que, siglo y medio después de las primeras concepciones evidentes de la medicina basada en la evidencia, David Lawrence Sackett<sup>9</sup> y el *Evidence-Based Working Group* fundaran las bases de la MBE al aplicar estrategias

---

<sup>8</sup> Medicina basada en la evidencia: expresión que se ha generalizado en castellano, no sin cierta controversia por el significado no equivalente en su traducción al concepto literal inglés, *Evidence-Based Medicine* (EBM). Filosóficamente es un nuevo paradigma verificacionista, que se ha extendido a todas las profesiones sanitarias, soportado por los avances tecnológicos. Aunque sus ventajas son evidentes, también se han reconocido limitaciones, especialmente en lo concerniente a la práctica quirúrgica (Junquera et al. 2003).

<sup>9</sup> David Lawrence Sackett (1934-2015). Médico canadiense reconocido como padre de la Medicina Basada en la Evidencia. Fundador del primer departamento de Epidemiología clínica en la universidad de McMaster en Ontario,

básicas de la epidemiología en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de sus pacientes (Sackett et al. 1996).

Los MA vienen de la mano de las RS. Sin embargo, realmente las bases estadísticas del MA datan del siglo XVII, cuando en astrología y geodesia se sugirió que la combinación de datos podía ser mejor que intentar elegir entre ellos. En 1904, el estadístico Karl Pearson fue probablemente el primero en reportar el uso de técnicas para la combinación de datos de diferentes estudios. En 1955 se publicó el primer MA sobre el efecto de una intervención terapéutica comparada con placebo. El desarrollo y sofisticación de estas técnicas estadísticas tuvo lugar en la década de los setenta en el campo de las ciencias sociales y, en particular, en pedagogía (Egger & Smith 1997; Ortiz 2005).

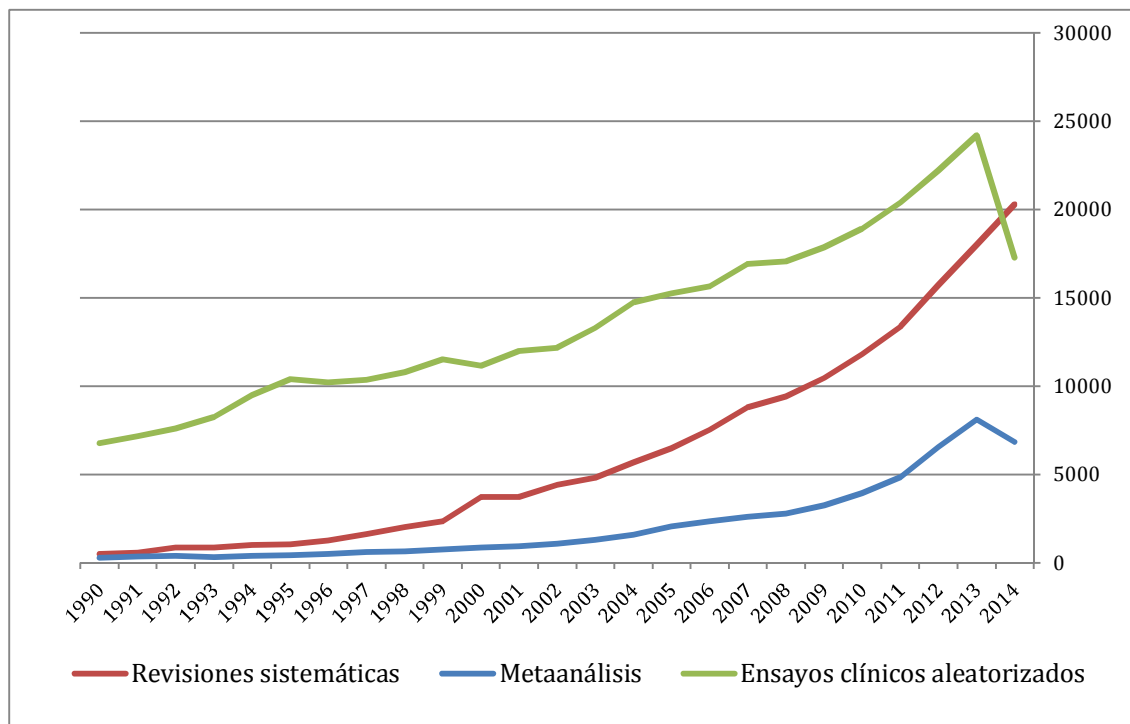
El concepto de *MA* fue introducido por primera vez en 1976 por Gene V. Glass<sup>10</sup> para designar “todo análisis estadístico de una gran colección de resultados de la literatura individual con el propósito de integrar los resultados”. A partir de la década de los ochenta el MA se comenzó a aplicar de manera creciente en medicina, particularmente en los campos de enfermedades cardiovasculares, oncología y cuidados perinatales. En la actualidad son muy frecuentes los artículos que describen resultados de MA en publicaciones médicas (Egger & Smith 1997; Glass 1976).

La siguiente figura es una representación del aumento de publicaciones calificadas como RS (*Systematic Review*), MA (*Meta-Analysis*) y ECA (*Randomized Controlled Trial*, RCT) desde 1990 hasta 2014:

---

Canadá y del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Su obra más importante es su libro de texto *Epidemiología Clínica: Una ciencia básica para la medicina clínica* ([http://es.wikipedia.org/wiki/David\\_Sackett](http://es.wikipedia.org/wiki/David_Sackett)).

<sup>10</sup> Gene V. Glass (1940). Matemático y Doctor en Psicología educacional estadounidense. Acuñó el término "MA" e ilustró su primer uso en su discurso presidencial a la *American Educational Research Association* en San Francisco en abril de 1976. Publicó sus estudios en 1980 bajo el título *Beneficios de Psicoterapia de Mary Lee Smith*. Regents Profesor Emérito de la Universidad Estatal de Arizona. Actualmente es Investigador Senior en el *National Education Policy Center* y Profesor de Investigación en la Escuela de Educación de la Universidad de Colorado Boulder. Es miembro electo de la Academia Nacional de Educación ([http://en.wikipedia.org/wiki/Gene\\_V.\\_Glass](http://en.wikipedia.org/wiki/Gene_V._Glass); <http://www.gvglass.info/resume2.html>).



**Figura 4.2** Referencias publicadas en PubMed limitadas a "Systematic Review", "Meta-Analysis" y "Randomized Controlled Trial" hasta final de 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

### 4.3 RELEVANCIA DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Las RS con MA (RS-MA) constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación.

Además, son necesarias para la práctica de una MBE y una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas; evidencia en la que se basan las Guías de Práctica Clínica (GPC) y muchas de las recomendaciones sobre tratamiento. Las RS-MA de ECA se sitúan en el más alto estándar en la MBE.

En la siguiente figura puede verse la jerarquía considerada sobre las diferentes pruebas de evidencia:

### Jerarquía de los niveles de evidencia de los tipos de estudios de eficacia



**Figura 4.3** Jerarquía de los niveles de evidencia.

Numerosas instituciones y sociedades científicas han ido desarrollando diversos sistemas de clasificación para evaluar y estructurar la calidad de la evidencia (niveles) y establecer los grados de recomendación<sup>11</sup> en el desarrollo de las GPC, por lo que existe una gran variedad de estos sistemas. En el año 2000, el grupo de trabajo GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* ([www.gradeworkinggroup.org/intro.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm)) se crea con el objetivo de desarrollar un sistema único que permita evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de GPC, RS o evaluación de tecnologías sanitarias, el sistema GRADE (Guyatt et al. 2008; Owens et al. 2009; Sanabria et al. 2015).

Actualmente, más de 70 instituciones se adhieren o utilizan este sistema en la realización de sus recomendaciones, entre ellas la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *American College of Physicians* (ACP), la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC); el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE); la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ); el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN); la Colaboración Cochrane; la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Guía Salud, l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) (<http://www.gradeworkinggroup.org/society/>).

<sup>11</sup> Los conceptos de calidad, nivel de evidencia y grado de recomendación forman el eje central de la definición de GPC basada en la evidencia. La estrategia de separar los niveles de evidencia y los grados de recomendación tuvo su origen en la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC), creada en 1976 en Canadá. Esta, en el desarrollo de su metodología, introduce la noción de que la evidencia científica se presenta de manera jerárquica, y que algunos diseños de estudio están más sujetos a sesgos que otros y, por lo tanto, justifican en menor medida las decisiones clínicas (Marzo Castillejo & Viana Zulaica 2007).

Otras, como el *Centre for Evidence-based Medicine at the University of Oxford* (CEBM); utilizan sus propios sistemas de evaluación, pero también consideran las RS como su más alto nivel de evidencia (nivel de evidencia Ia y grado de recomendación A) (Marzo Castillejo & Viana Zulaica 2007).

El sistema GRADE define cuatro niveles de calidad de la evidencia (tabla 4.1) y basa su grado recomendación (fuerte o débil) en factores como la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, la contextualización de la evidencia a las circunstancias específicas (valores y preferencias), la incertidumbre sobre el riesgo basal, así como la consideración de los costes (utilización de recursos). La tabla 4.2 define los grados de recomendación según el sistema GRADE.

**Tabla 4.1** Niveles de calidad de la evidencia GRADE  
([http://www.gradeworkinggroup.org/\\_es/faq/index.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/_es/faq/index.htm)).

Metodología subyacente	Calidad de la evidencia
Ensayos clínicos aleatorios; o estudios observacionales con una calificación dos veces más alta.	Alta
Ensayos clínicos aleatorios con una calificación más baja; o estudios observacionales con una calificación más alta.	Moderada
Ensayos clínicos aleatorios con una calificación dos veces más baja; o estudios observacionales.	Baja
Ensayos clínicos aleatorios con una calificación tres veces más baja; o estudios observacionales con una calificación más baja; o series de casos/informes de casos.	Muy baja

**Tabla 4.2** Grados de recomendación GRADE  
([http://www.gradeworkinggroup.org/\\_es/faq/index.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/_es/faq/index.htm)).

Definición	Tipos de recomendación
En base a la evidencia disponible, si los clínicos están muy seguros que los beneficios son claramente superiores a los riesgos y a los inconvenientes, o contrariamente no son, llevarán a cabo una recomendación fuerte.	Fuerte
En base a la evidencia disponible, si los clínicos creen que los beneficios, los riesgos y los inconvenientes mantienen un equilibrio estrecho, o existe una incertidumbre apreciable sobre la magnitud de los beneficios y riesgos, se debe ofrecer una recomendación débil.	Débil

## 4.4 OBJETIVOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Los objetivos de las RS son (Fernández-Ballart et al. 1991; Centro Cochrane Iberoamericano 2011):

- Reunir toda evidencia que se corresponda con unos criterios de elegibilidad establecidos previamente, con el fin de orientar un tema específico de investigación.
- Minimizar sesgos mediante la aplicación de métodos sistemáticos y explícitos.
- Responder una pregunta específica de investigación.
- Responder a preguntas no planteadas en los estudios originales.
- Obtener conclusiones cuando los resultados son contradictorios.
- El objetivo último de toda revisión es aportar sugerencias para la práctica clínica y para futuros trabajos. Este objetivo no se cubre únicamente constatando que “son necesarios más estudios”. Deben señalarse las comparaciones y actuaciones que parecen más fructíferas. Así se podrá reducir el número de variables a valorar, optimizando los recursos que se utilizarán en los estudios posteriores.

Si la RS incluye un MA, entonces los siguientes objetivos se añaden a los de las RS:

- Aumentar la potencia o poder estadístico, mejorando la precisión de la estimación del efecto de interés (tamaño del efecto).
- Evaluar la heterogeneidad de los estudios.

- Evaluar, si es posible, subgrupos con el fin de identificar los diferentes efectos en cada uno de ellos.
- Proporcionar información útil para futuros estudios en relación con el tamaño muestral necesario.

## 4.5 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Al igual que ocurre con cualquier aspecto de la investigación médica, las RS y los MA poseen ciertas virtudes y defectos que debemos reseñar.

### 4.5.1 Ventajas

(Walker et al. 2008; Centro Cochrane Iberoamericano 2011)

- Control sistemático de los procedimientos empleados en cada paso, lo cual protege la validez y la reproducibilidad de las conclusiones obtenidas.
- Proporciona un resultado global al problema de investigación planteada.
- Permite investigar la consistencia de la evidencia entre estudios y explorar las diferencias entre ellos.
- Permiten detectar áreas con estudios de baja calidad y poco fiables, así como para evaluar necesidades futuras de investigación.
- Coste mucho más bajo, tanto en el ámbito económico como logístico, que la realización de un estudio clínico aleatorizado con una gran población.

Igual que en el apartado anterior, cuando se incluye un MA en la RS, las ventajas siguientes se añaden a las anteriores:

- Posee una potencia estadística mucho más alta que los estudios individuales utilizados, al incluir datos de múltiples poblaciones, tratamientos y metodologías de estudio, lo cual se traduce en una estimación del tamaño del efecto más fiable.
- Aporta posibles explicaciones sobre la heterogeneidad de los estudios individuales utilizados.



### 4.5.2 Inconvenientes

En contraposición a las ventajas, las RS también tienen ciertos inconvenientes o limitaciones. Estos deben conocerse y tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de las revisiones. Es necesario ser consciente *a priori* de ellos y explicitarlos y discutirlos en cada caso concreto.

Los principales inconvenientes que pueden presentar las RS son (Fernández-Ballart et al. 1991; Walker et al. 2008):

- Los resultados pueden estar distorsionados por los diferentes tipos de sesgos, tanto propios como provenientes de los estudios individuales en los cuales se basan.
- La validez de los resultados y las conclusiones dependen de la calidad de los estudios individuales, de modo que la combinación de estudios sesgados puede potenciar aún más el sesgo.
- A pesar de la sistematización de su metodología en pro de la reproducibilidad, no es extraño encontrar en la literatura médica diferentes RS que, partiendo básicamente de los mismos trabajos, llegan a respuestas opuestas a una misma pregunta debido a errores inherentes en todo proceso.

Los siguientes inconvenientes vienen a sumarse a los ya comentados cuando se realiza un MA dentro de la RS (Stegenga 2011).

- Son muy sensibles a la rigurosidad en su cálculo y elaboración
- La interpretación del MA en caso de heterogeneidad o variabilidad entre estudios es difícil y controvertida
- Dificultad en algunas interpretaciones de los resultados obtenidos.
- Pueden presentar limitaciones propias de su metodología. Incluso la utilidad y la fiabilidad de algunas técnicas metaanalíticas están sujetas a controversia

## 4.6 PASOS A SEGUIR EN UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Una buena revisión debe basarse en una idea interesante y realizable. Son de especial interés aquellas que se refieren a algún tema para el cual existe incertidumbre colectiva y cuya respuesta pueda cambiar conductas futuras. Por esto, antes de elegir el tema sobre el que se basará una revisión, es conveniente realizar un examen preliminar de la literatura y consultar con expertos.

Dada la complejidad y metodología que exige la realización de una RS, es necesario establecer un guión de los pasos a seguir para minimizar la posibilidad de cometer errores durante el proceso. Los pasos a seguir en este tipo de revisiones se esquematizan a continuación y, posteriormente se detallarán en más profundidad (Fernández-Ballart et al. 1991; Centro Cochrane Iberoamericano 2011; Greco et al. 2013):

1. Producción de un protocolo previo a la RS en el que consten los métodos que se aplicarán en dicha revisión.
2. Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar.
3. Formulación de los criterios de elegibilidad de los estudios, que permitan identificar objetivamente aquéllos apropiados para resolver la pregunta.
4. Búsqueda y selección de todos los artículos relevantes.
5. Extracción de los datos que resumen tanto los resultados como el diseño de los estudios.
6. Evaluación de la calidad de los artículos y su susceptibilidad a sesgos.
7. Análisis de los datos. Si es apropiado, combinación estadística de los datos y consideración de las diferencias entre artículos (heterogeneidad).
8. Análisis de sensibilidad.
9. Interpretación de los resultados.
10. Evaluación crítica de una RS.
11. Conclusiones.

Una vez terminada la RS, es conveniente mantenerla actualizada para evitar que quede desfasada o que sus conclusiones puedan llegar a ser erróneas. Puesto que la evidencia sobre un tema dado es generalmente dinámica y evoluciona continuamente, la incorporación de nuevos estudios adicionales puede cambiar los resultados de una RS.

#### 4.6.1 Redacción del protocolo

El *protocolo* es el plan o serie de pasos a seguir en un estudio. En una RS se debe incluir una breve reseña de los antecedentes del problema que se pretende abordar con la investigación, plantear claramente el problema científico, describir la razón de hacer la revisión, los objetivos y los métodos que se usarán para localizar, seleccionar y evaluar los estudios de forma crítica, además de cómo se recogerán y analizarán los datos de los estudios incluidos (Takkouche & Norman 2010).

Al igual que en el caso de los ensayos clínicos, es altamente recomendable contar con un protocolo previo a la realización de una RS. Esto ayudará a reflexionar y fijar los métodos más adecuados que luego se aplicarán en la revisión y, además, evitará las decisiones tomadas a posteriori en función de los resultados. Una vez realizado el protocolo de nuestro estudio, este puede registrarse a través de colaboración Cochrane y, más recientemente, en el primer registro internacional público *Intertional prospective register of systematic Review*, PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

El registro y publicación de los protocolos antes de la realización de la revisión puede reducir el impacto de sesgos de los autores, fomenta la transparencia de los métodos y los procesos

planteados, disminuye la posibilidad de duplicación, y permite la revisión por pares de los métodos planificados.

Aunque la intención es mantenerse firme al protocolo, al igual que en los ensayos aleatorizados, a veces este puede verse modificado como respuesta a determinadas situaciones. La modificación nunca debe realizarse en función de cómo afectaría a nuestro resultado. Todo cambio en el protocolo debe ser comunicado (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

#### 4.6.2 Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar. La pregunta a responder

Puesto que los esfuerzos se centran en poner a prueba una hipótesis concreta, debe intentarse definir *a priori* la hipótesis y objetivo principal que nos impulsa a la revisión para que el posterior análisis sea más útil e interpretable.

La formulación del problema es crucial en estudios clínicos y observacionales, definiendo de forma clara y precisa tanto la respuesta como los posibles factores de confusión. Debemos asegurarnos de la correcta formulación de la pregunta, ya que esta guiará muchos aspectos del proceso de la revisión, como determinar los criterios de elegibilidad, la búsqueda de estudios, recoger los datos de los estudios incluidos, y la presentación de los resultados.

Por otra parte, difícilmente podremos estructurar el posterior análisis a partir de vagos propósitos. Una pregunta mal formulada puede conducir a las denominadas expediciones de pesca, en las que se intenta unir hallazgos atrayentes entre todos los estudios para conseguir algún resultado (Counsell 1997).

La pregunta debe ser explícita y estructurada, incluyendo los siguientes componentes clave, los cuatro primeros obligatorios:

- *Participantes*. Tipo de población (o pacientes) y problema clínico que se investigará;
- *Intervención*. Tipo de intervención o exposición de interés;
- *Comparación*. En el caso de una intervención, tratamiento o test diagnóstico, es habitual definir al mismo tiempo una exposición control.
- *Resultados* o efectos a considerar;
- *Diseño del estudio*. Adicionalmente, pueden describirse las características de los estudios que se seleccionarán en el escrutinio.

Estos componentes se conocen por el acrónimo PICOS (participantes-pacientes [*Patient*], intervención [*Intervention*], comparación [*Comparison*], resultado [*Outcome*] y diseño del estudio [*Study design*]) (Schlosser et al. 2007; Urrútia & Bonfill 2010; Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

### 4.6.3 Criterios de elegibilidad de los estudios

El establecimiento de los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) de los estudios a incluir en la RS resulta de vital importancia pues representa los cimientos de lo que queremos empezar a construir. Si erramos en los criterios de selección, estaremos incurriendo en un error importante que desembocará en resultados incompletos en el mejor de los casos, o incorrectos en el peor. Así, existe un alto riesgo de sesgar los resultados de nuestra RS, si no establecemos y aplicamos estos criterios con la rigurosidad necesaria, en lo que se denomina *sesgo de selección*, mediante el cual estaremos eliminando desde el principio posibles estudios que podrían haber contribuido de forma relevante a nuestro análisis (Fernández-Ballart et al. 1991).

Es, por tanto, un paso crítico al cual debemos prestar la atención necesaria, a pesar de que pueda resultar algo trivial y tedioso, pero que nos permitirá empezar nuestro camino con paso firme.

Los criterios de elegibilidad son una combinación de los aspectos de las preguntas clínicas. Los participantes, las intervenciones, las comparaciones y la especificación de los tipos de diseño de estudio que han guiado estas preguntas generalmente se convierten inmediatamente en criterios de elegibilidad para la revisión.

Es recomendable la elaboración de una lista con los criterios de selección, que serán siempre analizables objetivamente, y de carácter metodológico y no de resultados, de modo que se maximice su fiabilidad y precisión.

Debemos asegurarnos de que los criterios de selección tienen en cuenta, al menos, los siguientes aspectos:

- *Coherencia*. Es evidente que el tema de los estudios a incluir debe tratar de responder a la pregunta planteada.
- *Diseño*. El diseño de los estudios debe cumplir una serie de condiciones mínimas para su elección (por ejemplo doble ciego, aleatorizados, duración mínima, entre otros).
- *Tamaño*. Es posible que tengamos la tentación de incluir todos aquellos estudios que traten sobre el tema en cuestión, pero puede resultar contraproducente mezclar estudios de gran tamaño con otros más pequeños. Queda a criterio del evaluador la decisión, puesto que no siempre será posible realizar esta criba dado que existe la posibilidad de que el número total de estudios sea pequeño y no tengamos esta opción.
- *Formato/tipo de los resultados*. En ocasiones, resultará particularmente difícil o incluso imposible utilizar un estudio en el cual los datos estén expresados de una forma que no permitan ser utilizados para nuestro propósito, particularmente si esos datos no pueden ser combinados estadísticamente con otros tipos de datos, o bien cuando los datos son incompletos (por ejemplo falta de intervalos de confianza).

Los desenlaces no forman parte de los criterios de selección.

Una vez especificados nuestros criterios de inclusión y exclusión, pasaremos a la realización de la búsqueda y selección de los estudios.

## 4.6.4 Búsqueda y selección

### 4.6.4.1 Búsqueda

Las RS de las intervenciones requieren una búsqueda exhaustiva, amplia, objetiva y reproducible en una gama de fuentes, para identificar tantos estudios relacionados como sea posible, dentro del límite de los recursos, con posibilidades de inclusión. En cualquier caso, es necesario realizar una búsqueda definiendo una serie de palabras y/o frases clave, así como la aplicación de filtros y otros métodos informáticos.

La búsqueda de estudios para nuestro propósito también afecta al sesgo total de nuestro trabajo, pudiendo incurrir en el denominado *sesgo de búsqueda*. La validez de una RS depende, en buena medida, de la exhaustividad con que se identifican y localizan los trabajos originales, por lo que resulta importante disponer de acceso no sólo a las bases de datos habituales online, sino también a revistas, autores y trabajos en proceso que pudieran aportar más información a nuestro trabajo (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Las fuentes de información más habituales podrían resumirse en las siguientes:

- *Fuentes informales*. Archivos personales, libros, artículos de revisión, contactos con expertos, trabajos en congresos, u otros. Resulta particularmente importante, en este caso, verificar la fiabilidad de los datos de estos estudios, dado que probablemente no hayan sido sometidos a los mismos escrutinios que otras fuentes.
- *Fuentes primarias*. Revistas conocidas relacionadas con el tema, sus revisiones ascendentes (a partir de las citas bibliográficas de los artículos que ya se tienen y, así, sucesivamente), citas bibliográficas, estudios de instituciones privadas, entre otros.
- *Fuente secundarias*. Bases de datos automatizadas, que resultan ser la piedra angular de la búsqueda en la gran mayoría de casos, aunque debemos tener en cuenta que no incluyen todas las posibilidades y dejan de lado la “literatura gris<sup>12</sup>” (tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes hechos para administraciones públicas, trabajos no publicados, entre los más usados.).

Las bases automatizadas más importantes son el *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), cuyo portal de acceso es PubMed; la *Excerpta Medica* (EMBASE); *Science Citation Index* (SCISEARCH), base de citas útiles para aquellas no incluidas en MEDLINE); y las bases de la Colaboración Cochrane, siendo la más importante la *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

---

<sup>12</sup> Literatura gris: se entiende como la literatura que no está formalmente publicada en fuentes como libros o artículos de revista. No identificar los ensayos publicados en las actas de conferencias y otros modelos de literatura gris podrían afectar los resultados de una RS.

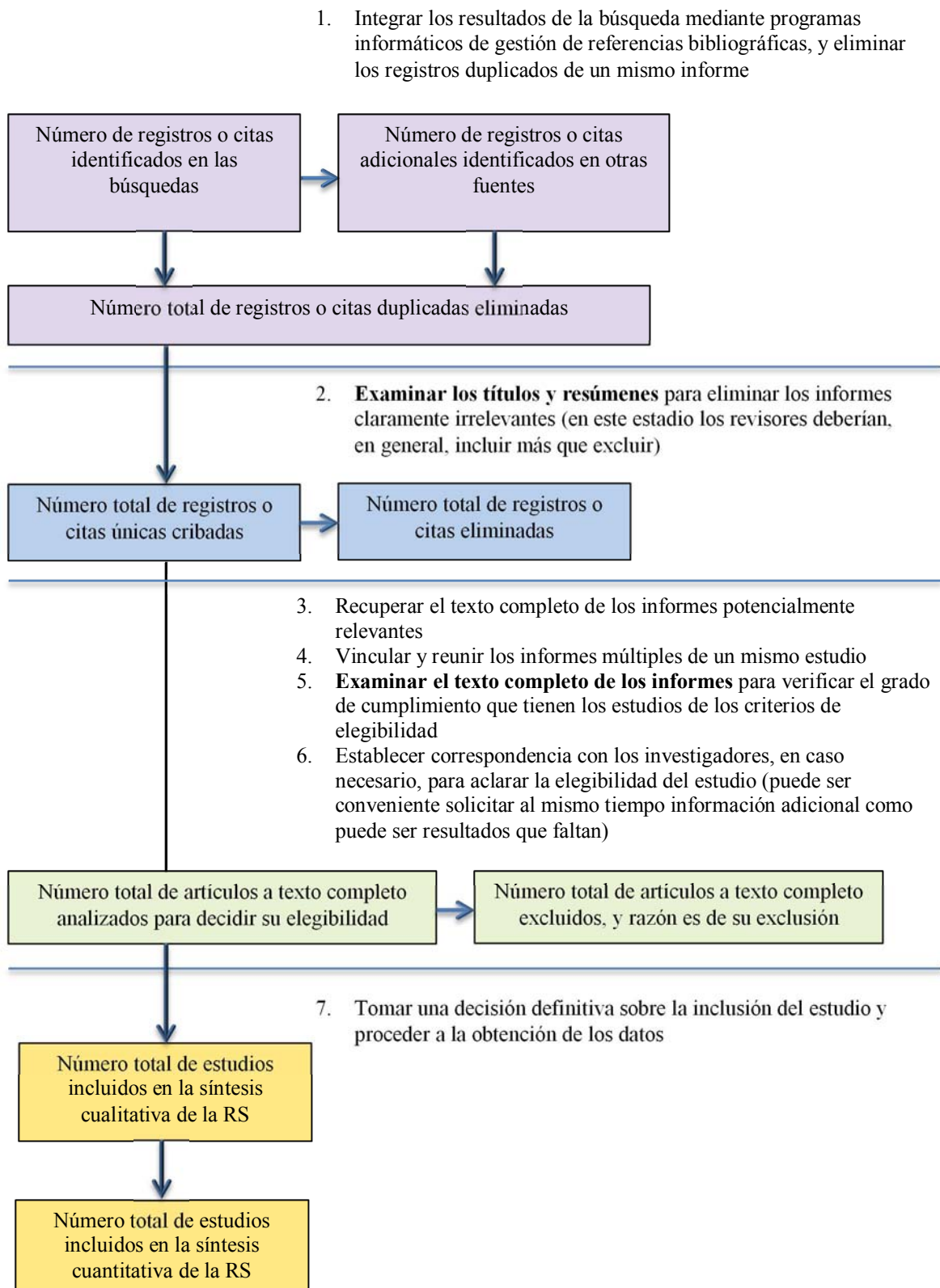
#### 4.6.4.2 Selección

La selección de los estudios que vamos a incluir en nuestra RS debe ser objetiva y transparente, y debe realizarse tomando como base los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Una búsqueda exhaustiva de los estudios para la revisión puede identificar muchos informes de estudios potencialmente relevantes y la incorrecta selección de estos podría modificar el resultado de nuestra revisión de forma considerable. Un correcto proceso de selección disminuye el llamado *sesgo de selección*.

Un método habitual consiste en realizar la selección por parte de varios investigadores, de forma individual y separada, e incluso de forma ciega sin conocer autores, revista, año de publicación, resultados u otros datos que pudieran afectar a la objetividad de la selección, decidiendo sobre la inclusión según el apartado “material y métodos” de los estudios. De esta forma podemos reducir al máximo el sesgo.

Una vez realizada la selección individualizada, los investigadores deben poner en común los artículos seleccionados que serán incluidos en la RS. Cuando exista la duda ante la inclusión o no de un estudio, esta se solventará mediante la discusión entre los selectores.

El siguiente diagrama (figura 4.4), incluido en la declaración PRISMA (año), detalla el flujo de la información a través de las diferentes fases de una RS, donde se detalla el proceso de selección de estudios (Liberati et al. 2009; Urrútia & Bonfill 2010).



**Figura 4.4** Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática (modificado de (Urrútia & Bonfill 2010).

### 4.6.5 Extracción de los datos

La extracción de los datos de los estudios seleccionados comporta no sólo un trabajo mecánico, sino también una evaluación rigurosa de dichos datos puesto que, desgraciadamente, no existe un consenso en la forma de expresar los resultados. Por ello, resultará de vital importancia determinar qué datos vamos a extraer de cada estudio y la forma en la que vamos a reflejar esos datos.

Es muy recomendable que la extracción de los datos se realice por más de una persona, de disciplinas complementarias (por ejemplo un metodólogo y un especialista en el área de interés) y de forma independiente, con el objetivo de disminuir los posibles sesgos derivados del proceso (Buscemi et al. 2006).

Una forma común es preparar un formulario genérico para reflejar los datos de cada estudio de forma individual para, posteriormente, comparar los datos disponibles y analizar qué datos nos servirán, cuáles podremos convertir a formatos convenientes y cuáles no serán de utilidad y tendremos que descartar. A tal fin, algunos investigadores recomiendan el cegamiento del revisor, sin embargo algunos estudios afirman que el cegamiento no aporta ventajas vs el no cegamiento (Berlin 1997).

Con las herramientas informáticas disponibles hoy en día, la extracción de los datos puede realizarse mediante hojas de cálculo, bases de datos o herramientas similares, que faciliten el análisis global posterior.

Es posible que tengamos la tentación de recopilar únicamente aquellos valores numéricos y métodos que nos parezcan relevantes para nuestro estudio. En cambio, la mejor forma de asegurar una disminución del sesgo es recopilar todos aquellos datos que puedan, en mayor o menor medida, afectar al resultado final, como por ejemplo el tipo de estudio (paralelo o cruzado), duración del estudio, condiciones de ciego, abandonos, efectos adversos, y otros. Cualquiera de estos datos puede, en cualquier momento, invalidar alguno de los estudios para su inclusión en nuestra revisión, por lo que resulta necesario disponer de esta información de forma que podamos compararla fácilmente (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

### 4.6.6 Evaluación de la calidad y el sesgo de los estudios incluidos

#### 4.6.6.1 Evaluación de la calidad metodológica

La validez de los resultados de una RS también es consecuencia de la calidad de los trabajos originales incluidos, por lo que la evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios puede ser considerada esencial en el proceso de una RS.

Esta evaluación puede ser realizada mediante escalas de evaluación, en las que se otorga una puntuación a varios componentes de calidad; o listas de verificación, en las que se formulan interrogantes específicos. Las escalas y las listas difieren entre sí en relación con el número de ítems, calidad, fiabilidad y márgenes de puntuación. La mayoría de las escalas y listas presentan propiedades psicométricas de validez y fiabilidad, y son aplicables a los estudios de revisión, principalmente metaanalíticos, tanto en la búsqueda de la calidad metodológica como en la calidad



de información. Además ofrecen puntajes globales que proveen puntos que clasifican la calidad metodológica. Un único puntaje de calidad puede facilitar la interpretación.

La evaluación se realiza asignando distintas puntuaciones a cada uno de los ítems y pueden llegar a ser más o menos complicadas o incisivas; sin embargo, hay algunos aspectos básicos que se deben tener en cuenta a la hora utilizar una u otra escala, como el diseño del estudio, la posibilidad de combinar los distintos trabajos, el control de sesgos (mediante determinación del tamaño muestral mínimo, la duración de seguimiento más breve admitida, que la asignación sea realmente aleatoria o que se efectúe realmente doble ciego cuando sea necesario, u otros), y que el análisis estadístico de cada estudio se haya realizado correctamente.

La utilización más usual de las puntuaciones de calidad es la de asignar un mayor peso a unos estudios que a otros a la hora de combinarlos. Otro uso interesante de estas medidas sería la de realizar agrupaciones de estudios según su calidad, y así determinar si el grado de ésta se relaciona con las estimaciones de los efectos. Esta utilización es, sin embargo, un tema controvertido, pudiéndose encontrar ejemplos en la literatura en los cuales no se contempla dicha relación. De todas formas, algún aspecto particular de calidad (como por ejemplo, la adherencia al esquema de aleatorización en ensayos clínicos controlados), sí se ha mostrado asociado al tamaño del efecto.

Una de las escalas más utilizadas en el análisis de calidad de los ECA era la Jadad, que puntúa el estudio como débil (0 puntos) a bueno (5 puntos), o la escala PEDro, que es aplicada en estudios experimentales y que puntúa conforme a la presencia de indicadores de la calidad de la evidencia presentada (1 punto) o la ausencia de esos indicadores (0 puntos), hasta un total de 11 puntos (<http://www.pedro.org.au>). Específicamente en el caso de la escala de Jadad, esta puede no ser sensible o suficiente para distinguir entre diferentes niveles de calidad. Por lo tanto, la utilización de la escala de Jadad y su validez debe ser reevaluada para diferentes áreas de investigación.

La Colaboración Cochrane recomienda centrarse en la evaluación del sesgo, ya que este incide en la evaluación de la fiabilidad de los resultados de los estudios incluidos. Considera que la calidad metodológica de un estudio no implica una correlación con los resultados finales de la RS, puesto que algunos marcadores de calidad no tienen implicación directa en el riesgo de sesgo. (Marzo Castillejo & Viana Zulaica 2007; Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

#### 4.6.6.2 Evaluación del sesgo

El *sesgo* o *bias* es “un error sistemático, o una desviación de la verdad, en los resultados o inferencias”.

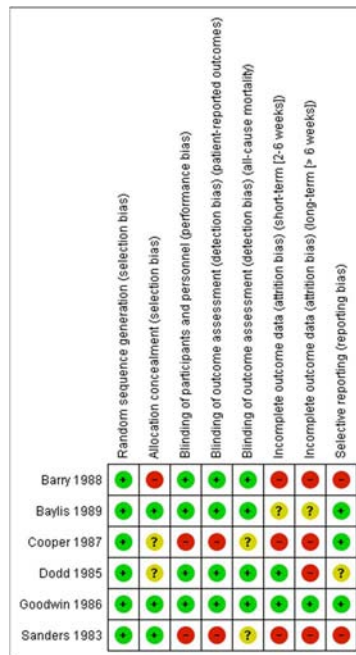
La fiabilidad de los resultados de un ensayo aleatorizado depende del grado en el cual se hayan evitado las fuentes potenciales de sesgo. Una parte clave de una revisión es considerar el riesgo de sesgo en los resultados de cada uno de los estudios seleccionados (Rosenbaum 2015).

La Colaboración Cochrane basa el estudio del sesgo de un ensayo clínico en una evaluación basada en dominios, en la cual las evaluaciones críticas se realizan de forma separada para cada uno de ellos. Los dominios estudiados por la Colaboración Cochrane se encuentran dentro de cada uno de los sesgos que se detallan a continuación:

- *Sesgo de selección.* Diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan. Una correcta asignación al azar evita el sesgo de selección en la asignación de las intervenciones a los participantes. Los dominios incluidos dentro de este tipo de sesgo son la *generación de la secuencia* y la *ocultación de la asignación*.
- *Sesgo de realización.* Diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la atención que se les dispensa, o en la exposición a factores diferentes de la intervención de interés. El doble cegamiento (participantes y el personal del estudio) puede asegurar que los grupos comparados reciban una cantidad similar de atención, tratamiento secundario e investigaciones diagnósticas. Uno de los dominios de este tipo de sesgo es el *cegamiento de los participantes y del personal*.
- *Sesgo de detección.* Diferencias sistemáticas entre los grupos en cómo se determinaron los resultados. El cegamiento de los evaluadores puede reducir el riesgo de que el conocimiento de la intervención que se recibió afecte en la medida de los resultados. Uno de los dominios de este tipo de sesgo es el *cegamiento de los evaluadores de resultado*.
- *Sesgo de desgaste.* Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos o exclusiones de un estudio, comportando la notificación de los datos de desenlace incompletos. Hace referencia a situaciones en las que los datos sobre los resultados no están disponibles. Uno de los dominios de este tipo de sesgo son los *datos de resultado incompletos*.
- *Sesgo de notificación.* Diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados. Los autores de un estudio publicado pueden tender a describir los análisis con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención en detrimento de los que presentan diferencias no significativas. Este tipo de “sesgo de publicación dentro del estudio” se conoce habitualmente como sesgo de notificación selectivo y puede ser uno de los sesgos más importantes que afecten los resultados de los estudios individuales. Uno de los dominios de este tipo de sesgo es el de la *notificación selectiva de los resultados* (Chan & Altman 2005; Sedgwick 2015).
- *Otros sesgos.* Pueden existir otras fuentes de sesgo en determinadas situaciones, por ejemplo el efecto de arrastre (*carry-over*), la correcta o no aleatorización del orden de las intervenciones, así como la conveniencia o no del diseño del estudio o el posible sesgo de los datos disponibles en los ensayos cruzados; el sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorizados grupales; contaminación, en la cual las intervenciones del grupo experimental y el control “se mezclan”, por ejemplo si los participantes combinan sus fármacos; entre otras.

Según la Colaboración Cochrane, se consideran tres niveles de riesgo de sesgo: bajo (sesgo plausible, poco probable que altere significativamente los resultados), poco claro (sesgo plausible que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados) y alto (sesgo plausible que debilita seriamente la confianza en los resultados) (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Una vez evaluado el riesgo de sesgo, este puede representarse de forma gráfica. El programa RevMan permite esta representación. La figura 4.5 representa el resumen del riesgo de cada uno de los posibles sesgos de cada estudio incluido en la RS. Por otra parte, la figura 4.6 representa el riesgo de sesgo en cada uno de los dominios de todos los estudios.



**Figura 4.5** Resumen del riesgo de sesgo (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

*Random sequence generation (selection bias)*: Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección).

*Allocation concealment (selection bias)*: Ocultación de la asignación (sesgo de selección).

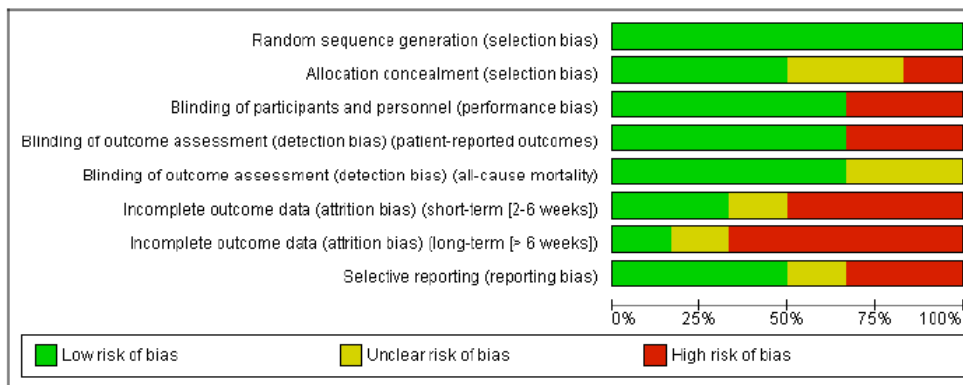
*Blinding (performance bias and detection bias)*: Cegamiento (sesgos de realización y detección).

*Blinding of participants and personnel (performance bias)*: Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).

*Blinding of outcome assessment (detection bias)*: Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección).

*Incomplete outcome data (attrition bias)*: Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).

*Selective reporting (reporting bias)*: Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación).



**Figura 4.6** Gráfico del riesgo de sesgo (ver leyenda de figura 4.5) (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

En esta revisión se realizó la evaluación del sesgo de los estudios incluidos según las recomendaciones de la Colaboración Cochrane.

#### 4.6.7 Análisis de los datos. Metaanálisis

En una RS, el contraste entre los resultados de dos grupos tratados de forma diferente, conocido como el *efecto*, el *efecto del tratamiento* o el “efecto de la intervención” puede realizarse de forma cualitativa o cuantitativa. Sin embargo, en todo momento, debe proporcionarse un marco general síntesis que considere cuál es la dirección y el tamaño del efecto, si efecto es consistente entre los estudios y cuál es la fuerza de la evidencia del efecto.

En un *análisis cualitativo* de la evidencia el análisis de los datos se realiza de forma narrativa, como un resumen estructurado y una discusión de las características y hallazgos de los estudios. La síntesis narrativa utiliza métodos subjetivos (en lugar de estadísticos) para responder los interrogantes propuestos en revisiones donde el MA no es posible ni sensible. No cabe mencionar, que en una síntesis narrativa de una RS se debe preespecificar, justificar y seguir sistemáticamente el método utilizado para cada estadio. Es posible introducir sesgo si se hace un énfasis inapropiado en los resultados de un estudio en detrimento de los de otro. El análisis cualitativo puede realizarse de manera única o de forma adicional al análisis estadístico (cuantitativo) de los datos.

Cuando hay un número de estudios suficiente y los datos lo permiten, se puede realizar un *análisis estadístico* para combinar los resultados de los estudios incluidos en la revisión y obtener una conclusión única y global. Existen diferentes métodos de análisis estadístico, como el conteo de votos, métodos de probabilidad combinada, método del mínimo valor de p o transformación z. Sin embargo, actualmente, el método más común y aceptado es el *MA*.

Dada la complejidad que implica un MA y con el fin de no desviar la atención de los pasos a seguir en la realización de una RS, se explicará en más detalle el MA en el apartado 4.7, a continuación del último paso en el proceso de una RS.

#### 4.6.8 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad es un paso que debemos realizar tras la obtención de los resultados. El principal objetivo es conocer si nuestros hallazgos tienen una robustez tal que reafirma las diferentes decisiones que hemos ido tomando durante todo el proceso, como por ejemplo la elección del tamaño del efecto, los estudios que hemos incluido, los datos que hemos desechado, las combinaciones realizadas, etc.

Como ya hemos explicado anteriormente, durante el proceso de una RS debemos tomar decisiones que pueden resultar arbitrarias por diversas razones, tales como falta de datos, falta de estudios, datos de corte o límites, entre otros. Sin embargo, si al realizar el análisis de sensibilidad vemos que los resultados dependen en gran medida de alguna de nuestras decisiones previas, los resultados obtenidos no tendrían la robustez necesaria, dado que una decisión arbitraria o poco clara tiene gran influencia en ellos.

La forma más sencilla de realizar un análisis de sensibilidad es repetir el MA variando los parámetros que puedan estar afectados por nuestras propias decisiones, como por ejemplo excluyendo algunos artículos de los cálculos, modificando el tipo de tamaño del efecto escogido o realizando combinaciones diferentes de datos dentro de un mismo estudio (Centro Cochrane Iberoamericano 2011; Thabane et al. 2013; Morris et al. 2014).

Algunos ejemplos de decisiones que pueden afectar a los resultados y que, por tanto, deberían ser evaluados durante un análisis de sensibilidad. Estos podrían ser los siguientes:

- Inclusión o no de estudios cuyos datos no se ha podido verificar.
- Inclusión de estudio con rangos de edad diferentes, o con porcentajes altos de participantes con edades fuera del rango deseado.
- Dosis aplicadas durante los tratamientos.
- Tipo de administración del medicamento o forma farmacéutica.
- Estudios con duraciones muy diversas.
- Estudios con un solo ciego (simple ciego).
- Puntos de corte para dicotomizar datos ordinales.
- Efectos y coeficientes de correlación en estudios cruzados.
- Ajuste/descarte de datos incompletos.
- Análisis mediante efectos fijos o aleatorios.
- Tipo de tamaño del efecto a considerar.
- Combinación o no de los resultados de diferentes escalas para un mismo resultado dentro de un estudio.

Reflejar de una forma clara los resultados de un análisis de sensibilidad puede llegar a ser complicado, debido a la gran cantidad de combinaciones que pueden darse. Por tanto, una presentación sencilla y detallada incluyendo las diferentes variables y consideraciones realizadas, así como el resultado de cada una de ellas junto con su efecto en el resultado final será sin duda de gran ayuda para una mejor comprensión inmediata y un gran pilar para la defensa de los resultados obtenidos en el MA.

#### 4.6.9 Interpretación de los resultados

La interpretación de los resultados obtenidos es necesaria para llegar a las conclusiones de una RS. Para ello debemos valorar también en este apartado todos aquellos factores que puedan ser relevantes para la correcta evaluación de los resultados:

- Es necesario discutir la solidez de la evidencia, ya que cualquier limitación metodológica puede influir en los resultados.
- Evaluar la aplicabilidad de los resultados. Una ventaja de las RS es la inferencia, sin embargo debemos valorar si los resultados son aplicables a otras situaciones particulares similares.
- Evaluar riesgo/beneficio del posible tratamiento o actuación médica/clínica estudiado en la RS.
- Cuando la evidencia no es concluyente es importante no confundir la “falta de evidencia de efecto” con la “evidencia de que no hay ningún efecto”. Esto puede suceder cuando el MA tiene escasos pacientes y aumenta la probabilidad de cometer un error beta o tipo II (se acepta la hipótesis nula siendo esta falsa en la población).
- Debe tenerse cautela a la hora de extrapolar conclusiones más allá del problema objeto de estudio.

Por último, una buena RS no lo es *per se*. Esta puede estar realizada de forma correcta o no. La evaluación crítica de toda RS es recomendable, ya que esto aportará fiabilidad a las conclusiones. En el siguiente apartado se comenta este aspecto (Pagliaro 1997; Fonseca et al. 2007; Perera & Heneghan 2008).

#### 4.6.10 Evaluación crítica de una RS

##### 4.6.10.1 Métodos de evaluación

La evaluación crítica de una RS permite conocer la calidad de la evidencia de esta. Existen diferentes herramientas para ello. Una de ellas es la lista de verificación AMSTAR (*A MeaSurement Tool to Assess Reviews*, en español Herramienta de Medición para Evaluar Revisiones), compuesta por 11 ítems (Shea et al. 2007; Militello et al. 2014). El grupo *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP, [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)), que también existe en español (CASPe, [www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org)) ha diseñado otra lista de verificación con este propósito. Esta contempla una

serie de preguntas, que se descomponen en otras de nivel inferior, para responder cuando se hace una lectura crítica de la literatura científica (Fonseca et al. 2007):

- ¿Los resultados de la revisión son válidos?
- ¿Cuáles son los resultados?
- ¿Son los resultados aplicables al medio en que nos encontramos?

El sistema GRADE, ya comentado en el apartado 4.3, es otra herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia de una RS. Este sistema, tiene en cuenta diferentes consideraciones como el riesgo de sesgo dentro del estudio (calidad metodológica), la direccionalidad de las pruebas, la heterogeneidad, la precisión de las estimaciones del efecto y el riesgo de sesgo de publicación (Marzo Castillejo & Viana Zulaica 2007).

#### 4.6.10.2 Evaluación del sesgo de la RS

Como se ha comentado, el sesgo de una RS puede influir de forma notable en la fiabilidad de los resultados (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Los sesgos más importantes y que pueden afectar en mayor medida a los resultados de una RS son:

- *Sesgo de publicación.* Deriva de la publicación selectiva de estudios. Dada su naturaleza, es muy difícil impedir este sesgo, o por lo menos hacerse una idea de su magnitud.

Los estudios que no han podido probar la hipótesis de trabajo y rechazar la hipótesis nula y/o con resultados estadísticamente no significativos (por ejemplo cuando el resultado de un ensayo es desfavorable a un nuevo fármaco) tienen una menor probabilidad de ser publicados que los estudios con resultados significativos o favorables a la hipótesis de trabajo. En estos casos, la publicación de un ensayo resulta menos probable, por falta de interés en su publicación por parte del investigador, del patrocinador (generalmente una compañía farmacéutica) o por las revistas médicas (Bialystok et al. 2015).

Igualmente, el *sesgo de publicación múltiple* resulta de la publicación múltiple de un mismo estudio. Los estudios con resultados significativos tienen más probabilidades de ser publicados de forma repetida. La publicación múltiple implica el riesgo de analizar los mismos sujetos varias veces si se toman como distintos estudios. Hay que intentar evitar la duplicidad.

Los sesgos de idioma y de citación pueden influir en el sesgo de publicación.

- *Sesgo de búsqueda.* La búsqueda no es lo suficientemente exhaustiva
- *Sesgo de selección.* Resulta de la exclusión o inclusión de un estudio cuando debería de haber sido incluido o excluido respectivamente. Este sesgo, igual que es de búsqueda, puede distorsionar de forma importante el resultado de las RS.
- *Sesgo de idioma.* El idioma suele ser un criterio importante y frecuente a la hora de descartar un ensayo para su inclusión en una RS. Se ha comprobado que una proporción

importante de RS ignora los trabajos publicados en idiomas distintos del inglés. Además, los estudios en inglés tienen más probabilidades de ser publicados. También se ha visto que la proporción de estudios "negativos" es mayor en otras lenguas.

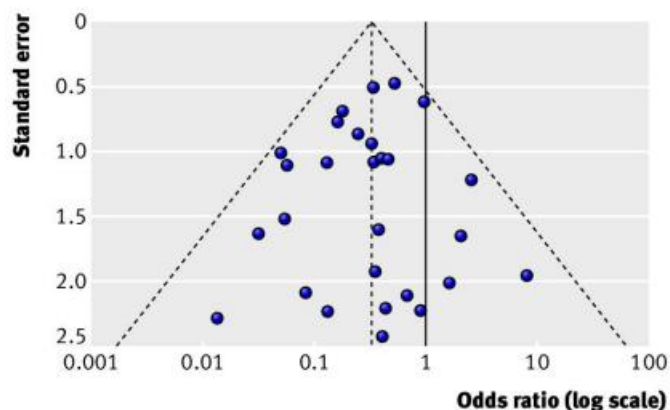
- *Sesgo de citación.* Los estudios con resultados significativos tienen una mayor probabilidad de ser citados.

Dado que la prevención del *sesgo de publicación* no es siempre posible, podemos intentar cuantificar su importancia. Quizás, uno de los métodos más sencillos y utilizados a tal efecto consiste en calcular el número de estudios negativos (de efecto medio nulo) no publicados necesarios para convertir en no significativa la diferencia de efecto encontrada con los estudios publicados metaanalizados. Si este número es muy elevado, se considera que la probabilidad de que el sesgo de publicación haya modificado sustancialmente el resultado es baja, y por tanto, el resultado del MA es más robusto (Mueller et al. 2013).

Otra manera de examinar el sesgo de publicación es mediante el método conocido como el *gráfico de embudo (funnel plot)*, que muestra la dispersión del efecto de cada estudio individual respecto a su error estándar (en inglés *Standard Error*, SE). El efecto de la intervención se muestra en el eje horizontal (X) y el SE en el eje vertical (Y) en escala inversa.

Dado que el SE incluye en su cálculo el tamaño de la muestra y la desviación estándar (en inglés *Standard Deviation*, SD), los estudios con mayor tamaño se sitúan en la parte superior del gráfico. Por tanto, el efecto de la intervención de aquellos estudios más pequeños se dispersan en la parte inferior, mientras que se estrecha en los estudios de mayor tamaño. Esto provoca la obtención de un gráfico en forma de embudo invertido cuando no hay sesgo de publicación (Sterne et al. 2011; Mavridis & Salanti 2014).

La figura 4.7 muestra un ejemplo de gráfico de embudo simétrico. Las líneas punteadas muestran el intervalo de confianza (95%, tamaño del efecto expresado en OR) dentro de las cuales se espera que caigan los estudios en ausencia de sesgo y heterogeneidad. La línea vertical indica el punto de no efecto del tratamiento.

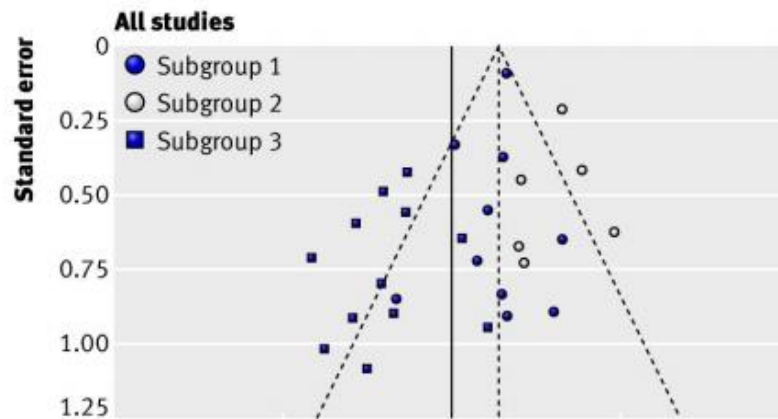


**Figura 4.7** Gráfico de embudo simétrico (Sterne et al. 2011).



En presencia de sesgo, el embudo aparecerá de forma asimétrica en una esquina inferior del gráfico, debido por ejemplo a estudios pequeños sin efectos estadísticamente significativos que no han sido publicados. En esta situación el efecto calculado en un MA tenderá a sobrestimar el efecto de la intervención. Cuanto más pronunciada sea la asimetría, más probabilidades existen de que el sesgo sea más significativo (Liu 2011; Manktelow & Seaton 2012; Langan et al. 2012).

La figura 4.8 muestra un ejemplo de gráfico de embudo asimétrico.



**Figura 4.8** Gráfico de embudo asimétrico (Sterne et al. 2011).

#### 4.6.11 Conclusiones

La RS termina entonces con la elaboración de conclusiones. Para ello se toma en consideración la cantidad y calidad de los trabajos extraídos de la literatura, la dirección y magnitud de los efectos o asociaciones encontradas, sus intervalos de confianza (dentro de qué rango de valores es esperable que se encuentre realmente el efecto), la homogeneidad de los trabajos y la posibilidad de generalización de los resultados hacia otros entornos, en los que las condiciones de los pacientes o de la intervención pudieran no ser los mismos.

Es recomendable incluir en estas conclusiones alguna recomendación sobre la aplicación práctica de los hallazgos y de qué manera podrían influir en la toma de decisiones sobre el manejo de los pacientes o del problema de salud estudiado.

Por último, la necesidad de investigaciones adicionales que se puedan haber deducido de los resultados de la RS, deben hacerse notar con el objetivo de poner de manifiesto las áreas en las que la calidad o cantidad de evidencia científica disponible es todavía insuficiente (Fonseca et al. 2007).

Tras la exposición de todos los pasos a seguir durante la realización de una RS, a continuación se comentará con más detalle el proceso de realización de un MA.

## 4.7 METAANÁLISIS

El término *metaanálisis* representa la combinación estadística de los resultados de los estudios, con el objetivo de identificar patrones consistentes y las fuentes de variación entre estudios; obteniendo un valor único resultante. Habitualmente, a este valor común se le llama “tamaño del efecto”, que nos permitirá comparar los resultados de los diferentes estudios de forma directa, aun cuando el formato de los datos individuales sea diferente.

No es extraño que durante la fase de análisis de los datos a incluir aparezcan problemas estadísticos que acaben en un callejón sin salida por falta de información en los estudios individuales, tanto estadísticos como de metodología, por lo que esta parte del MA resulta ser una sección viva y sujeta a constante revisión.

### 4.7.1 Tipos de MA

Se pueden hacer distintos tipos de MA:

- *Metaanálisis de los datos agregados* de cada estudio o los *datos individuales* (pooled analyses). El análisis de los datos individuales proporcionará una mayor calidad y fiabilidad al resultado final; además de permitir analizar los subgrupos, que al emplear los datos agregados no es posible.
- *Metaanálisis acumulado*. Una aplicación importante de las técnicas de RS es el MA acumulado, definido como el proceso en el cual se lleva a cabo un nuevo MA cada vez que aparece un nuevo estudio.

Aunque el orden cronológico suele ser el más utilizado, en ocasiones resulta interesante realizar (de forma independiente o complementaria) otros tipos de agregación de estudios basados, por ejemplo en el orden creciente por tamaños muestrales, diferencias entre tratamiento y control, puntuaciones de calidad, etc.

El MA acumulado también permite estudiar de forma retrospectiva el momento (normalmente a partir del año de publicación del estudio) en el que el efecto de un nuevo tratamiento supera al control.

Esta forma de presentación de los resultados pone de manifiesto lo difícil que es para cualquier estudio individual, una vez se han alcanzado resultados relativamente estables, aportar información adicional. De hecho, un estudio tiene que ser suficientemente grande y obtener resultados suficientemente extremos como para modificar sustancialmente los resultados acumulados (Lau et al. 1995; Leimu & Koricheva 2004; Hanson & Broom 2005).

- *Metaanálisis prospectivo*. Es un MA de estudios (habitualmente ensayos aleatorizados) que se identificaron, se evaluaron y se determinó que eran elegibles para el MA antes de que se conocieran los resultados de cualquiera de ellos (Walker 2010; Reade et al. 2010).
- *Metaanálisis de redes*. Se emplea para el cálculo del efecto directo a través del análisis de trabajos de investigación que contengan las intervenciones de estudio evaluadas entre si y de cada una de estas con placebo (Brignardello-Petersen et al. 2014; Biondi-Zoccai et al. 2015; Zhang et al. 2015).

### 4.7.2 Valoración y selección de los datos extraídos

Ya hemos comentado en los apartados anteriores que todas las decisiones tomadas durante la realización de una RS están condicionadas al objetivo principal de esta, es decir, a la pregunta que queremos responder. Por tanto, como se ha expuesto, durante la elaboración de los criterios de elegibilidad de los estudios primarios uno de los que deberemos tener en cuenta son los resultados (no desenlaces) de los estudios individuales.

La selección, extracción y tratamiento de los datos debe poseer una base científica y estadística potente que evite posteriores errores en los cálculos y asunciones que se realizarán. La revisión en torno a los factores relacionados con los resultados debe ser realizada por personas con conocimientos suficientes en el campo de estudio, que comprendan el objetivo final y puedan evaluar si las comparaciones seleccionadas son coherentes y ayudarán a la obtención de una respuesta útil a la vez que confiable.

Específicamente, los criterios/factores a valorar en función de lo anterior, podrían ser los siguientes (Centro Cochrane Iberoamericano 2011):

- Resulta indispensable tener claro desde el principio si la combinación de resultados entre los diferentes estudios tiene sentido o no.
- Qué resultados de los estudios individuales utilizaremos en cada una de las comparaciones que vayamos a realizar (por ejemplo subescalas incluidas dentro de otras escalas, datos de análisis por protocolo o por intención a tratar).
- Considerar la posibilidad de que existan diferentes tipos de estudio que no permitan la combinación directa de los datos y necesiten procedimientos matemáticos intermedios (estudios cruzados, paralelos, aleatorizados o no, pequeño tamaño muestral, estudios con diferentes fases, etc.).
- Determinar la naturaleza de los datos incluidos en los estudios individuales. Desgraciadamente, no existe un consenso internacional para proporcionar los resultados de los estudios clínicos, lo que implica que es muy probable que cada estudio proporcione los resultados en formas estadísticas diferentes.
- Decidir cómo se tratarán los estudios en los que haya datos incompletos o faltantes/inexistentes.
- Determinar qué tipo de tamaño del efecto calcularemos en nuestro MA (odds ratio, diferencia de medias, Hazard ratio, etc.) y si podremos llegar a él mediante los datos disponibles

Los apartados siguientes (4.7.3 a 4.7.6) son necesarios para comprender el proceso del análisis estadístico y el porqué de las decisiones futuras. Son una parte de esencial comprensión para la realización de un MA. Por tanto, estos apartados detallan los tipos de datos, los posibles tamaños del efecto, y los modelos y métodos estadísticos (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

### 4.7.3 Tipos de datos

#### 4.7.3.1 Datos dicotómicos (o binarios)

Este tipo de datos solamente presenta dos categorías de resultado (muerte/supervivencia, enfermos/sanos, sí/no, 0/1, hombres/mujeres, etc.).

En estudios con este tipo de respuesta, las medidas de efecto más comúnmente utilizadas son la tasa de riesgos (o riesgo relativo), la razón de ventajas (odds ratio), o la diferencia de riesgos.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que existe la posibilidad de evaluar los datos dicotómicos con medidas de tamaño del efecto más utilizadas para datos continuos, como veremos más adelante.

Este punto es de vital importancia, por ejemplo, en el caso del recuento de eventos, puesto que un mismo evento puede darse varias veces en el mismo paciente, lo cual invalidaría la hipótesis sobre la cual se basa el cálculo de las medidas de efecto como el odds ratio que consideran la suma de eventos y no eventos como el total de pacientes. La utilización de una medida de efecto como el odds ratio en este caso daría lugar a un error de método y, por tanto, en el resultado.

#### 4.7.3.2 Datos continuos

Estadísticamente hablando, un dato continuo es aquel que puede tomar cualquier valor dentro de un rango dado (por ejemplo 4.569 en un rango entre 0 y 10) hasta cualquier posición decimal. Existen infinidad de ejemplos tales como la altura, la distancia, el tiempo, la glucemia, etc.

En la literatura médica existen multitud de estudios en los cuales la variable resultado está medida en escala continua (presión sistólica, nivel de colesterol, etc.). Si las respuestas de todos los estudios están medidas en la misma escala, entonces la medida del efecto (o tamaño del efecto) será simplemente la diferencia entre las medias de los grupos. Si no fuese así, es decir, si los estudios miden la respuesta en diferente escala, habrá que considerar en su lugar una diferencia estandarizada de medias.

#### 4.7.3.3 Datos ordinales.

Los datos ordinales son aquellos en los que el resultado dado es una opción entre varias (más de dos), como por ejemplo el resultado del nivel de dolor (ninguno, muy bajo, bajo, medio, alto, muy alto; no dolor, leve, moderado, severo).

Si el número de opciones es elevado, pueden tratarse los datos como continuos asignando valores numéricos a cada valor de la escala, aunque es importante asignar correctamente los valores numéricos para no caer en errores estadísticos.

Un ejemplo claro de este caso especial son las escalas de medición utilizadas para evaluar afecciones, como por ejemplo la espasticidad, calidad de vida o dolor, las cuales suelen utilizar una serie de preguntas a las que se asigna un valor numérico concreto para obtener al final un valor global o ponderado que puede tratarse como un valor continuo.

En tal caso, debería asegurarse que las escalas utilizadas están reconocidas internacionalmente como adecuadas para evaluar la afección concreta, así como cualquier variación de dichas escalas realizada por los autores del estudio individual para su propio interés. En tal caso, es importante realizar un análisis exhaustivo de dichas escalas para asegurar que su inclusión en un MA es adecuada.

Otra opción, es tratar estos datos de forma dicotómica en el caso de que las opciones disponibles sean pocas, como por ejemplo si/no/a veces. En tal caso, podemos asignar un valor 0 a dos de las opciones, y un valor 1 a la otra opción. Esta decisión deberá tenerse en consideración durante el análisis de sensibilidad posterior con el fin de evaluar su consistencia.

#### 4.7.3.4 Datos de recuento y/o tasas

También conocidos como *datos de Poisson*, los datos de recuento y/o tasas son aquellos en los que un mismo suceso ocurre en el mismo paciente más de una vez a lo largo del tiempo, como pudiera ser un ingreso hospitalario, una fractura, una infección o una reacción adversa.

En este caso, se hace necesario utilizar los datos de recuento o tasas, las cuales relacionan el número de sucesos con el tiempo durante el cual pudieron haber ocurrido.

El MA mediante tasas no es de uso habitual, pues presenta dos limitaciones a tener en cuenta:

- La formulación supone que el riesgo es constante en el tiempo, lo cual puede no ser apropiado
- Los métodos estadísticos disponibles no están tan desarrollados como para los otros tipos de datos

El tamaño del efecto en este caso puede calcularse mediante el uso del cociente de tasas (*rate ratio*, rr) o la diferencia de tasas (*rate difference*, rd). La forma más habitual de representar estos valores es el cociente de tasas que compara la tasa de sucesos en los dos grupos al dividir el uno por el otro.

- Cociente de tasas

En caso de utilizar el cociente de tasas, la fórmula sería la siguiente:

$$rr = \frac{E_E T_C}{E_C T_E}$$

**Fórmula (1)** Cálculo del rr

donde,

rr = Cociente de tasas

$E_E$  = número de sucesos en el grupo experimental

$T_E$  = número de participantes-año del grupo experimental

$E_C$  = número de sucesos en el grupo control

$T_C$  = número de participantes-año del grupo control

Es importante señalar que en caso de querer comparar estudios con diferentes duraciones, es necesario normalizar los pacientes respecto a la duración de cada estudio, puesto que el número total de eventos se ve afectado por dicha duración. Es habitual realizar una normalización anual de la siguiente forma:

$$T_E = n \frac{d}{52}$$

**Fórmula (2)** Cálculo del  $T_E$

donde,

$T_E$  = número de participantes-año del grupo experimental

n = número de participantes

d = duración del estudio, en semanas

El cálculo para el número de participantes-año para el grupo placebo se realiza de igual manera.

Los logaritmos naturales de los cocientes de tasas pueden combinarse entre los estudios mediante el método genérico del inverso de la varianza y ha demostrado ser un método que proporciona resultados más fácilmente interpretables (Guevara et al. 2004).

El error estándar del logaritmo del cociente de tasas viene dado por:

$$SE[\ln rr] = \sqrt{\left(\frac{1}{E_E} + \frac{1}{E_C}\right)}$$

**Fórmula (3)** Cálculo del SE del  $[\ln rr]$

Al igual que en el caso del odds ratio (OR) y el riesgo relativo (RR), puede añadirse 0.5 a cada recuento en el caso de que no existan eventos, aunque sigue siendo fuente de discusión (Friedrich et al. 2007; Chu et al. 2012).

Para el cálculo del tamaño del efecto en OR en el programa RevMan 5.3 deben introducirse los valores del rr en su forma logarítmica ( $\ln rr$ ). De igual manera, el SE a introducir en el programa corresponde al SE del  $\ln rr$ .

- Diferencia de tasas

Existe también la posibilidad de utilizar la diferencia de tasas entre los grupos, pero es menos frecuente.

La diferencia de tasas puede calcularse mediante:

$$rd = \frac{E_E}{T_E} - \frac{E_C}{T_C}$$

**Fórmula (4)** Cálculo de la rd

donde,

rd = diferencia de tasas

$E_E$  = número de sucesos en el grupo experimental

$T_E$  = número de participantes-año del grupo experimental

$E_C$  = número de sucesos en el grupo control

$T_C$  = número de participantes-año del grupo control

Y una aproximación de su error estándar viene dada por

$$SE (rd) = \sqrt{\left(\frac{E_E}{T_E^2} + \frac{E_C}{T_C^2}\right)}$$

**Fórmula (5)** Cálculo del Se de la rd

Al igual que para el cociente de tasas, los datos pueden combinarse entre los estudios mediante el método genérico del inverso de la varianza.

#### 4.7.3.5 Datos de tiempo hasta el suceso

Los *datos de tiempo hasta el suceso* (también llamados de supervivencia) analizan el tiempo transcurrido hasta que ocurre un evento. Lo habitual es que no todos los participantes sufran el evento durante el transcurso del estudio.

Los datos de tiempo hasta el evento requieren de un análisis estadístico avanzado que debe ser realizado mediante programas informáticos. Los métodos más habituales son:

- Método de Peto aplicado de datos dicotómicos, mediante el cual podemos obtener un odds ratio de los datos disponible de tiempo hasta el suceso
- Enfoque log-rank o prueba de Mantel-Cox. Proporciona un cociente de riesgos. El test log-rank es un contraste de hipótesis para contrastar las funciones de supervivencia de dos

poblaciones. Es una prueba no paramétrica que puede usarse en presencia de datos censurados (Bland & Altman 2004; Lachin 2013; Sugimoto et al. 2013).

- Método genérico del inverso de la varianza, en caso de tener los cocientes de riesgos y errores estándar mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.
- Enfoque de la Distribución de Weibull, el cual se puede aplicar también para MA en red (Saramago et al. 2014).

Dada la naturaleza de la presente tesis, en la cual no se tratan datos de tiempo hasta el suceso, no se entrará en más detalle en la explicación del cálculo de este tamaño de efecto. El método de Peto y el genérico del inverso de la varianza pueden utilizarse mediante el programa RevMan.

#### 4.7.4 Tamaño del efecto

Podemos definir el *tamaño del efecto* como la “medida del efecto de un tratamiento, adimensional, para medir un desenlace”. Por supuesto existen muchas otras definiciones similares en función del contexto en el que nos hallemos, pero en el caso de un MA, dado que estamos combinando resultados de diferentes estudios para obtener un valor único del efecto de un tratamiento determinado, se hace necesario utilizar el término en ese contexto (Pandis 2012; Seidel et al. 2014).

Por tanto, utilizaremos el término tamaño del efecto como el valor que nos indica la eficacia o no del tratamiento sobre la variable en cuestión. Los procedimientos estadísticos que se utilizan en un MA para el cálculo del tamaño del efecto tienen como finalidad fundamental la cuantificación de la relevancia del efecto obtenido (Maher et al. 2013).

En el caso de los estudios clínicos, el tamaño del efecto tiene una especial relevancia, dado que nos permite comparar la magnitud del grupo experimental respecto al grupo control (Kelley & Preacher 2012). Es muy habitual que los estudios proporcionen los datos para un mismo efecto en formas diferentes. Por tanto, se hace necesario tomar una decisión importante: qué valor común vamos a obtener de cada uno de los estudios y cuál va a ser el valor único que emplearemos para nuestro propósito (responder a la pregunta) (Streiner & Norman 2012). Esta decisión es importante puesto que en función de los datos disponibles, podremos llegar a este valor común o no (tal como hemos explicado anteriormente, es posible que los datos disponibles no permitan llegar a un estimador común que arroje una conclusión).

Desgraciadamente, también es muy frecuente que una misma variable se mida con instrumentos diferentes lo que nos llevará necesariamente a realizar una estandarización de los resultados.

El tamaño del efecto puede expresarse de diferentes formas, siendo las más habituales las siguientes (Centro Cochrane Iberoamericano 2011; Fritz et al. 2012):

- la razón de riesgos (RR) (también llamado riesgo relativo)
- el odds ratio (OR)
- la diferencia de riesgos (DR) (también llamada reducción del riesgo absoluto)



- el número necesario a tratar (NNT)
- la diferencia de medias (MD)
- la SMD (SMD)

La definición y el cálculo de cada una de estas medidas del tamaño del efecto se explican en el siguiente apartado.

## 4.7.5 Medidas del tamaño del efecto

### 4.7.5.1 Razón de riesgos (RR)

La *razón de riesgos* o *riesgo relativo* es el cociente del riesgo de un suceso en los dos grupos. Un RR con valor 1 indica que los efectos estimados son los mismos tanto para el grupo control como para el grupo experimental (Smith 2012).

Para identificar las variables que intervienen en el cálculo del RR es preciso definir lo que se denomina una tabla 2x2 de la siguiente manera:

**Tabla 4.3** Tabla de datos binarios/dicotómicos 2x2

Grupo	Evento	No evento	Número de pacientes
Experimental	a	b	$n_E$
Control	c	d	$n_C$

donde,

a = número de eventos en el grupo experimental

b = número de no eventos en el grupo experimental

c = número de eventos en el grupo control

d = número de no eventos en el grupo control

$n_E$  = número de pacientes en el grupo experimental

$n_C$  = número de pacientes en el grupo control

Debido a la forma de calcularlo, el RR no se puede calcular si no existen sucesos en el grupo control, dado que se estaría dividiendo por cero. En este tipo de casos, es habitual agregar 0.5 a cada grupo de datos para poder realizar el cálculo.

El RR describe la proporción de riesgo existente entre ambos grupos. Así, un RR igual a 4 implica que los sucesos en el grupo experimental son 4 veces más probables que en el grupo control, o bien que el tratamiento aumenta el riesgo de sucesos en  $100 \times (RR-1)\%$  (en nuestro ejemplo, resultaría en un  $100 \times (4-1)\% = 300\%$ ).

La fórmula para calcular el RR es la siguiente:

$$RR = \frac{a/n_E}{c/n_C}$$

**Fórmula (6)** Cálculo del RR

Y el error estándar del logaritmo del RR:

$$SE[\ln RR] = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_C}\right)}$$

**Fórmula (7)** Cálculo del SE del [ln RR]

#### 4.7.5.2 Odds ratio (OR)

El concepto de *odds ratio* (OR) es algo más difícil de interpretar. El sentido es el mismo que en el caso del RR, pero el OR describe el cociente de los odds (probabilidades) de un suceso.

En el caso del OR, al igual que en el RR, un valor 1 indica que los efectos estimados son los mismos tanto para el grupo control como para el grupo experimental.

Debido a la forma de estimarlo, el OR no se puede calcular si no existen sucesos en algunos de los grupos, dado que se estaría dividiendo por cero. En este tipo de casos, es habitual agregar 0.5 a cada grupo de datos para poder realizar el cálculo.

En aquellos estudios donde se investiga el efecto de un tratamiento, el odds en el grupo de tratamiento habitualmente se divide por el odds en el grupo control. Un OR de 1 indica que no hay diferencia entre los grupos de comparación. En los desenlaces indeseables, un OR de menos de 1 indica que la intervención fue efectiva en reducir el riesgo de ese desenlace. Cuando el riesgo es pequeño el odds ratio es muy parecido al riesgo relativo.

Para entender la diferencia entre estos dos conceptos, podemos indicar que una odds es una forma de expresar la probabilidad de un suceso, que se calcula dividiendo el número de personas en una muestra que experimentaron el suceso por el número en que no ocurrió. Por ejemplo, en una muestra de 100, en que 20 personas murieron y 80 sobrevivieron, los odds de muerte son  $20/80 = 1/4$ , 0,25 o 1:4.

La fórmula para calcular un OR es la siguiente:

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

**Fórmula (8)** Cálculo del OR

Y el error estándar del logaritmo del odds ratio:

$$SE[\ln OR] = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$

**Fórmula (9)** Cálculo del SE del [ln OR]

donde las variables que intervienen en cada una de las dos fórmulas son las indicadas en la tabla 2x2 (tabla 4.3).

#### 4.7.5.3 Diferencia de riesgos (RD)

La *diferencia de riesgos* (en inglés *risk difference*, RD), también llamada *reducción del riesgo absoluto*, es la diferencia existente entre los riesgos observados en los dos grupos estudiados. Puede calcularse para cualquier estudio aunque no haya sucesos en los grupos.

Su interpretación resulta particularmente sencilla, dado que indica la diferencia real en riesgo de que ocurra un suceso entre el grupo experimental y el grupo control.

Es importante resaltar la importancia de la relación en este tipo de dato. Una diferencia de riesgos de un 3% puede ser insignificante si hablamos en términos globales de un 80%, pero puede ser crítica si lo hacemos en entornos más bajos, como por ejemplo un 5% (la diferencia entre un 5% y un 8% es mucho más alta que entre un 80% y un 83%).

La diferencia de riesgos resulta de mucha utilidad para evaluar los posibles beneficios y contraindicaciones de un tratamiento.

La fórmula siguiente permite el cálculo del RD:

$$RD = \frac{a}{n_E} - \frac{c}{n_C}$$

**Fórmula (10)** Cálculo de la RD

y su error estándar:

$$SE[RD] = \sqrt{\left(\frac{ab}{n_E^3} + \frac{cd}{n_C^3}\right)}$$

**Fórmula (11)** Cálculo del SE de la RD

donde las variables que intervienen tanto en una como en otra fórmula son, igualmente, las de la tabla 4.3.

#### 4.7.5.4 Número necesario a tratar (NNT)

El *número necesario a tratar* (*number needed to treat*, NNT) es un cálculo mediante el cual podemos saber cuántas personas necesitan recibir un tratamiento antes de que una persona tenga un desenlace beneficioso. Por ejemplo, si se necesita dar una medicación contra el dolor a 30 pacientes para reducir el nivel de dolor en un 10% en un paciente, el NNT en ese caso resulta ser igual a 30.

Se obtiene a partir de la diferencia de riesgos. Aunque es frecuentemente utilizado para resumir los resultados de los ensayos clínicos, el NNT no se puede combinar en un MA.

El NNT se calcula como el recíproco de la diferencia de riesgo absoluta:

$$NNT = \frac{1}{\text{valor absoluto diferencia riesgos}} = \frac{1}{|RD|}$$

#### Fórmula (12) Cálculo del NNT

Es posible calcular el NNT tanto para efectos beneficiosos como para efectos perjudiciales, o bien para mejorías/empeoramiento de un tratamiento. En cualquier caso, los valores se redondean al alza para conseguir números enteros. Algunos autores utilizan el término número necesario para dañar (NND, en inglés *Number Needed to Harm*, NNH) cuando el tratamiento provoca un empeoramiento en lugar de una mejoría (Centro Cochrane Iberoamericano 2011; Richard et al. 2011; Friedman 2012; Pines et al. 2012).

Los NNT/NNH no pueden combinarse directamente en un MA, pero pueden convertirse a OR mediante la siguiente fórmula:

$$NNT/NNH = \frac{1}{\left| ACR - \frac{OR \times ACR}{1 - ACR + OR \times ACR} \right|}$$

#### Fórmula (13) Cálculo del NNT/NNH a partir del OR

donde,

NNT/NNH = número necesario a tratar o número necesario a dañar

ACR = riesgo supuesto para el grupo control

OR = odds ratio

De la misma manera, también puede convertirse la SMD en NNT simplemente convirtiendo primero la SMD en OR (ver fórmula (27)) y posteriormente obtener el NNT mediante la fórmula (13) (Furukawa & Leucht 2011).

#### 4.7.5.5 Diferencia de medias (MD)

La diferencia de medias (*mean difference*, MD), que no es lo mismo que la media de las diferencias, es un valor que mide la diferencia absoluta entre el valor medio de los datos de cada grupo; es decir, la diferencia entre el valor medio del grupo experimental y el valor medio del grupo control.

El valor de la diferencia de medias tiene la misma dimensión que las medias de cada grupo (es decir, si la media de los grupos está dada por ejemplo en milímetros, la diferencia de medias también estará dada en milímetros). Esto tiene diversas implicaciones para su uso en un MA, puesto que, como veremos más adelante, las dimensiones utilizadas en los estudios individuales suelen ser bastante dispares entre sí, lo que imposibilita la combinación de las diferencias de medias entre estudios al no utilizar la misma dimensión (Takeshima et al. 2014).

La diferencia de medias se representa en la siguiente fórmula:

$$MD = md_E - md_C$$

**Fórmula (14)** Cálculo de la MD

donde,

$md_E$  = valor medio del grupo experimental

$md_C$  = valor medio del grupo control

Y su error estándar viene dado por:

$$SE[MD] = \sqrt{\left(\frac{sd_E^2}{n_E} + \frac{sd_C^2}{n_C}\right)}$$

**Fórmula (15)** Cálculo del SE de la MD

donde,

$sd_E$  = desviación estándar del grupo experimental

$sd_C$  = desviación estándar del grupo control

#### 4.7.5.6 La diferencia de medias estandarizada (SMD)

La diferencia de medias estandarizada (*standardized mean difference*, SMD) se obtiene de la misma forma que la diferencia de medias, pero se aplica una normalización respecto a la desviación estándar, obteniendo con ello un valor adimensional.

La SMD expresa el tamaño del efecto de la intervención en cada estudio con relación a la variabilidad observada en ese estudio.

Un criterio utilizado habitualmente es considerar un valor de 0.2 para un efecto pequeño, un valor de 0.5 para un efecto moderado, y un valor de 0.8 para un efecto grande (Tian 2007; Shieh 2013).

La estandarización permite combinar los diferentes valores de los estudios individuales dado que todos los valores son adimensionales (normalizados mediante la desviación estándar), siempre y cuando estos valores evalúen el mismo tipo de resultado pero obtenido mediante diferentes métodos.

Así, por ejemplo, es posible combinar las SMD de estudios que midan la espasticidad pero utilicen diferentes escalas para ello, ya que con la normalización aplicada se elimina la diferencia de dimensiones de las diferentes escalas al obtener un valor relativo y no absoluto.

Una posible limitación de este método es que supone una distribución normal de la población en todos los estudios incluidos, al considerar que las diferencias en las desviaciones estándar reflejan diferencias en las escalas de medición y no en la población.

En aquellos casos donde la población de los estudios cumpla dicha premisa, no existe ningún impedimento para utilizarla. En cambio, si tuviéramos estudios con distribuciones de población diferentes (por ejemplo si queremos combinar estudios que hayan estudiado únicamente pacientes jóvenes con estudios que hayan estudiado tan solo pacientes mayores de 45) la normalización presentaría problemas al ser la distribución de la población muy dispar (Laczo et al. 2005).

También es importante señalar que la SMD no indica la dirección del efecto, es decir, debe ser el analista quién determine, en función de los datos originales, el sentido positivo o negativo de la SMD. Esto se ve también afectado por la disparidad de escalas utilizadas en los estudios, las cuales emplean valores más altos para indicar mejoras por el tratamiento, o bien todo lo contrario (valores más altos para indicar empeoramiento por el tratamiento).

Existen diferentes formas de calcular la SMD, aunque las dos más utilizadas son la *d de Cohen* y la *g de Hedges*.

La fórmula siguiente corresponde al cálculo de la *d* de Cohen:

$$d = \frac{MD}{s}$$

**Fórmula (16)** Cálculo de la *d* de Cohen

donde

$md_E$  = diferencia de medias del grupo experimental (valor final menos inicial)

$md_C$  = diferencia de medias del grupo control (valor final menos inicial)

$s$  = desviación estándar combinada entre grupos control y tratamiento

La diferencia entre ambos cálculos reside en que la  $g$  de Hedges incluye un ajuste para evitar el sesgo en estudios con tamaños muestrales pequeños (Turner & Bernard 2006), quedando de la siguiente manera:

$$g = SMD = \frac{MD}{s} \left( 1 - \frac{3}{4N - 9} \right)$$

**Fórmula (17)** Cálculo de la SMD ( $g$  de Hedges)

y la desviación estándar combinada para ambos casos:

$$s = \sqrt{\left( \frac{(n_E - 1)sd_E + (n_C - 1)sd_C}{N - 2} \right)}$$

**Fórmula (18)** Cálculo de la  $s$  a partir de las  $sd$

donde,

$sd_C$  = desviación estándar de la diferencia de medias del grupo control

$sd_E$  = desviación estándar de la diferencia de medias del grupo experimental

$n_C$  = número de pacientes en el grupo control

$n_E$  = número de pacientes en el grupo experimental

$N$  = número total de pacientes (control + tratamiento)

$$N = n_C + n_E$$

El error estándar de la SMD viene dado por la siguiente fórmula:

$$SE[SMD] = \sqrt{\left( \frac{N}{n_C n_E} + \frac{SMD^2}{2(N - 3.94)} \right)}$$

**Fórmula (19)** Cálculo del SE de la SMD

La formulación implementada en el programa RevMan para calcular la SMD es la  $g$  de Hedges.

En esta tesis se realiza una estandarización de los datos de los diferentes estudios incluidos para la evaluación de las diferentes variables de eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la EM.

### 4.7.6 Conversión de los datos extraídos

Una vez revisados todos los resultados de las intervenciones disponibles en los estudios es necesario determinar cuáles de ellos nos serán de utilidad y proceder a su tratamiento en caso necesario.

Como ya hemos visto, existen multitud de tipos de datos y tamaños del efecto posibles y, desgraciadamente, no existe un consenso sobre la forma en la que los estudios clínicos deben dar esta información (Warren et al. 2012).

Existen también multitud de maneras de convertir los datos disponibles al formato más adecuado a nuestro propósito, aunque en algunas ocasiones no sea posible por la propia concepción de la variable en cuestión.

En esta tesis se ha decidido utilizar la SMD (en su forma de  $g$  de Hedges) como valor para el tamaño del efecto de la medida de la eficacia, y con ese propósito vamos a explicar las diferentes formas de llegar a ella (y a su error estándar SE) a partir de una gran variedad de datos primarios. De la misma manera, se ha decidido utilizar el OR mediante el cálculo previo del cociente de tasas, para el caso de los eventos adversos. A continuación se detallan las fórmulas de cálculo de estos parámetros (Centro Cochrane Iberoamericano 2011), que por otro lado también se encuentran en parte en un apartado anterior.

#### 4.7.6.1 Cálculo de la SMD y su SE a partir de las diferencias individuales y sus desviaciones estándar

Una de las formas más habituales en las que vienen dados los datos de los estudios individuales es mediante los datos de diferencias entre los valores iniciales del grupo experimental y del grupo control por separado. Teniendo estos datos y sus desviaciones estándar, podemos obtener la SMD mediante la siguiente fórmula:

$$SMD = \frac{md_E - md_C}{s} \left( 1 - \frac{3}{4N - 9} \right)$$

**Fórmula (20)** Cálculo de la SMD a partir de  $md$

donde,

$SMD = SMD$

$md_E$  = diferencia de medias del grupo experimental (valor final menos inicial)

$md_C$  = diferencia de medias del grupo control (valor final menos inicial)

$s$  = desviación estándar combinada entre grupos control y tratamiento, calculada según la fórmula (18)

El error estándar (SE) de la SMD se calcula según la fórmula (19)

El valor obtenido de SMD y su SE se utilizan como tamaño del efecto de la variable en cuestión. Posteriormente, estos valores junto con el resto de valores provenientes de cada estudio se combinarán mediante el modelo de efectos fijos o efectos aleatorios para obtener el tamaño del efecto combinado para todos los estudios.



#### 4.7.6.2 Cálculo de la SMD y su SE a partir de la diferencia entre tratamientos y su error estándar

También es habitual que los estudios individuales proporcionen directamente el valor de la diferencia entre el grupo experimental y el grupo control, con su error estándar. En tal caso, debe procederse de la misma forma que en el apartado anterior. La única diferencia consiste en que en este caso no disponemos de los valores individuales de las desviaciones estándar de cada grupo, por lo que debemos utilizar el error estándar de la diferencia para calcular la desviación estándar, de la siguiente manera:

$$s = \frac{SE}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_C}\right)}}$$

**Fórmula (21)** Cálculo de la s a partir del SE

Una vez calculado este valor, ya disponemos de los datos necesarios para calcular la SMD y su error estándar de la misma manera que en el apartado anterior. (fórmulas (17) y (19))

Resulta de vital importancia entender en este punto que el error estándar proporcionado por los estudios individuales es el error estándar de la diferencia de medias (no estandarizada). El error estándar de la SMD debe ser igualmente calculado mediante la fórmula (19).

#### 4.7.6.3 Cálculo de la SMD y su SE a partir de la diferencia entre tratamientos y su intervalo de confianza

Otra opción habitual es que los estudios proporcionen el valor de la diferencia entre el grupo experimental y el grupo control, pero con su intervalo de confianza. En este caso, utilizaremos la siguiente fórmula para convertir el intervalo de confianza en error estándar:

$$SE = \frac{(CI_s - CI_i)}{3.92}$$

**Fórmula (22)** Cálculo del SE a partir del CI

donde,

CI<sub>s</sub> = valor superior del intervalo de confianza

CI<sub>i</sub> = valor inferior del intervalo de confianza

Un valor de 3.92 corresponde a un intervalo de confianza del 95%. Si el intervalo de confianza proporcionado fuera diferente, ese valor debe sustituirse por el correspondiente (3.29 para un intervalo de confianza del 90%, 5.15 para un intervalo de confianza del 99%).

Al igual que se ha comentado anteriormente, el error estándar calculado de esta manera corresponde a la diferencia de medias (no estandarizada). El valor del error estándar de la SMD debe ser igualmente calculado mediante la fórmula (19), y el valor de la SMD mediante la fórmula (17).

#### 4.7.6.4 Cálculo de la SMD y su SE a partir de la diferencia entre tratamientos y su valor de p

Una opción relativamente frecuente es que los estudios individuales proporcionen el valor de la diferencia entre el grupo experimental y el grupo control, con un valor de p.

Una posible definición del valor p sería “la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar o a una correlación entre las variables”.

Existe una gran bibliografía respecto al valor p que no es objeto de estudio en el caso de nos ocupa (Dorey 2010; Sullivan & Feinn 2012).

Habitualmente se utiliza el valor p para determinar si un resultado es estadísticamente significativo, es decir, no se debe al azar. Por consenso, el nivel habitual utilizado es del 5% (un valor  $p = 0.05$ ) para indicar que los resultados son significativos. Es muy importante señalar que esa significación es puramente estadística y nos da una idea de la confianza que podemos tener en los resultados. La significancia médica o clínica de los resultados debe ser evaluada de forma separada (Berben et al. 2012; Diamond & Kaul 2013).

En el caso que nos ocupa, si los estudios individuales nos han proporcionado la diferencia entre los grupos y su valor p, el procedimiento a seguir sería el siguiente:

En primer lugar, debemos convertir el valor de p en una t de Student, el cual puede obtenerse mediante la tabla de distribución estadística t de Student donde los grados de libertad vienen dados por

$$df = n_E + n_C - 2$$

**Fórmula (23)** Cálculo de los df

Siendo df los grados de libertad, necesarios para hallar el valor de t en la tabla de distribución.

Una forma mucho más rápida y sencilla de obtener el valor de t es utilizar una hoja de cálculo. Por ejemplo, si utilizamos Microsoft Excel, debemos introducir la siguiente expresión en cualquier celda

$$= \text{tinv}(p, df)$$

**Fórmula (24)** Cálculo del valor t

donde,

p = valor de p proporcionado

df = grados de libertad

Una vez obtenido el valor de t, podemos calcular el error estándar de la siguiente manera (volvemos a insistir en que este error estándar corresponde a la diferencia de medias no estandarizada).

$$SE = \frac{md}{t}$$

**Fórmula (25)** Cálculo del SE a partir del valor t

donde,

md = valor proporcionado para la diferencia de medias entre los grupos tratamiento y control

Con el error estándar, ya estamos en disposición de realizar los cálculos de la s mediante la fórmula (21), y la SMD y su SE, al igual que en los apartados anteriores mediante las fórmula (17) y la fórmula (19).

#### 4.7.6.5 Cálculo de la SMD y su SE a partir de la F de Fisher

Una forma menos habitual en la que los estudios proporcionan los resultados es mediante la F de Fisher (también conocida como F de Snedecor). Este tipo de análisis es utilizado en su mayoría en estudios cruzados, al hacerse necesario un análisis de varianza (ANOVA) por contar habitualmente con más de dos variables (diferentes etapas en el tiempo, participantes en ambos grupos, etc.) (Kim 2014).

En este caso, el valor de la SMD puede calcularse de forma directa mediante la siguiente fórmula

$$SMD = \sqrt{\frac{F(n_E + n_C)}{n_E n_C}} \times \left(1 - \frac{3}{4N - 9}\right)$$

**Fórmula (26)** Cálculo de la SMD a partir de F

Nótese que el cálculo de la SMD incorpora el factor de ajuste para evitar el sesgo en estudios con tamaños muestrales pequeños.

El error estándar de la SMD puede calcularse de igual manera que en apartados anteriores, mediante la fórmula (19).

#### 4.7.6.6 Cálculo de la SMD y su SE a partir del OR y el valor p

Ya hemos comentado anteriormente que existe la posibilidad de que los estudios proporcionen los resultados en forma de datos dicotómicos y por tanto el tamaño del efecto está expresado en forma de OR.

En tal caso, podemos convertir el OR en una SMD mediante la siguiente fórmula (Chinn 2000):

$$SMD = \frac{\sqrt{3}}{\pi} \ln OR$$

#### Fórmula (27) Cálculo de la SMD a partir del OR

Con este cálculo tendremos el valor del tamaño del efecto en la forma que nos interesa (SMD), aunque necesitamos calcular su error estándar.

Para ello, podemos utilizar el valor p para hallar, mediante una tabla de distribución normal, el valor de Z. Una forma mucho más rápida y sencilla de obtener el valor de Z es utilizar una hoja de cálculo. Por ejemplo, si utilizamos Microsoft Excel, debemos introducir la siguiente expresión en cualquier celda

$$= ABS(NORMSINV\left(\frac{p}{2}\right))$$

#### Fórmula (28) Cálculo del valor Z

Una vez obtenido el valor de Z, podemos utilizar este valor para calcular el error estándar del OR de la siguiente manera:

$$SE[\ln OR] = \frac{\ln OR}{Z}$$

#### Fórmula (29) Cálculo del SE del [ln OR]

Nótese que debemos utilizar logaritmos al estar dados los valores de OR y sus errores estándar en forma logarítmica.

El error estándar del logaritmo del OR se puede convertir en error estándar de la SMD utilizando la misma constante. De esta forma:

$$SE [SMD] = \frac{\sqrt{3}}{\pi} SE[\ln OR]$$

#### Fórmula (30) Cálculo del SE del SMD a partir del SE[ln OR]

#### 4.7.6.7 Cálculo de la SMD y su SE a partir del OR y su intervalo de confianza

En caso de que los estudios proporcionen el intervalo de confianza del OR en lugar de su valor de  $p$ , podemos convertir los valores del intervalo de confianza en error estándar de la siguiente manera:

$$SE[\ln OR] = \frac{(\ln CI_s - \ln CI_i)}{3.92}$$

**Fórmula (31)** Cálculo del SE[ln OR] a partir del CI

El valor correspondiente de la SMD y su SE pueden calcularse de la misma forma que en el apartado anterior utilizando las fórmulas (27) y (30).

#### 4.7.6.8 Cálculo de la SMD y su SE a partir de porcentajes de pacientes

En caso de que el estudio proporcione la cantidad de pacientes (o el %) que ha mejorado/empeorado para el síntoma en cuestión, junto con su intervalo de confianza, es posible obtener el OR correspondiente a dicho síntoma mediante el uso de la fórmula habitual para el cálculo del OR y su error estándar (fórmulas (8) y (9)).

Una vez obtenido el OR y su SE, es fácil convertirlo a SMD y su SE utilizando las fórmulas (27) y (30).

#### 4.7.6.9 Particularidades de los ensayos cruzados

Los ensayos cruzados son un tipo particular de estudios clínicos donde todos los participantes reciben tanto el tratamiento control como el experimental, dividido en dos fases entre las cuales existe un periodo de lavado (*wash-out*). Este tipo de ensayos presenta varias ventajas posibles con respecto a los ensayos de grupos paralelos: 1) cada participante actúa como su propio control, eliminando la variación entre participantes; 2) por lo tanto, se requieren menos participantes para obtener el mismo poder estadístico; y 3) cada participante recibe cada intervención, lo que permite determinar la mejor intervención o la preferencia para un participante individual.

En el tratamiento de los datos de los ensayos cruzados debe tenerse en cuenta un factor de correlación debido a que los participantes son los mismos en todas las intervenciones. Un método estadístico apropiado para el análisis de los resultados en estudios cruzados es mediante una prueba  $t$  pareada. De esta forma, los datos de los estudios cruzados pueden incluirse sin problemas en un MA utilizando el método del inverso la varianza. En caso de que el estudio no tenga en cuenta este coeficiente de correlación en sus resultados, entonces las fórmulas para el tratamiento de estos resultados son diferentes a las expuestas anteriormente. Estas pueden consultarse el apartado 16.4 del manual de la Colaboración Cochrane (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

### 4.7.7 Métodos estadísticos

Existen diferentes métodos estadísticos para realizar un MA, aunque los más utilizados son los siguientes (Centro Cochrane Iberoamericano 2011):

- Método de Mantel-Haenszel
- Método de Peto
- Método del inverso de la varianza

#### 4.7.7.1 Método de Mantel-Haenszel

El *método de Mantel-Haenszel* pondera los estudios en función de la medida de efecto utilizada (odds ratio, cociente de riesgos, etc.). Es utilizado cuando la medida del efecto es obtenida mediante variables dicotómicas y ha demostrado tener propiedades estadísticas favorables cuando hay pocos eventos.

El análisis posterior puede ser realizado tanto mediante modelos estadísticos de efectos fijos como de efectos aleatorios, aunque lo más frecuente es utilizar el modelo de efectos fijos.

#### 4.7.7.2 Método de Peto

El *método de Peto* es también conocido como el *método del odds ratio*, dado que únicamente puede utilizarse cuando la medida de efecto está expresada en términos de odds ratio. Es similar al método del inverso de la varianza pero en este método, los odds ratios individuales se ponderan por una estimación de la varianza (basada en la distribución hipergeométrica) de los sucesos observados en el grupo intervención. El método fue descrito por primera vez por Peto en 1977. Este método aproximado funciona bien siempre y cuando los efectos de la intervención sean pequeños (los odds ratios están cerca de 1), los eventos no son particularmente frecuentes y los datos de los estudios individuales son similares en los grupos experimental y control. En aquellos casos donde estas condiciones no se cumplen, los resultados tienden a proporcionar respuestas sesgadas.

Este método también resulta de utilidad cuando se desea combinar estudios con resultados dicotómicos y estudios con análisis de tiempo hasta el evento que hayan utilizado las pruebas log-rank (Mantel-Cox)

#### 4.7.7.3 Método del inverso de la varianza

En el *método del inverso de la varianza*, como su propio nombre indica, la ponderación dada a cada estudio individual es resultado del inverso de la varianza de la estimación del efecto del estudio en cuestión (uno sobre el cuadrado de su error estándar). Esto implica que aquellos estudios con más tamaño muestral (y por tanto con menor error estándar) obtienen una ponderación mayor que aquellos con menor tamaño muestral. Este tipo de asignación reduce la incertidumbre del valor objetivo final, el tamaño del efecto.

Puede utilizarse tanto en datos dicotómicos como continuos, y además tiene la gran ventaja de ser relativamente sencillo de aplicar.

### 4.7.8 Modelos de análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño del efecto en un MA existen dos modelos de análisis principales, el *modelo de efectos fijos* y el *modelo de efectos aleatorios* (también llamado de *DerSimonian-Laird* (DerSimonian & Laird 1986), cada uno de ellos con sus correspondientes ventajas e inconvenientes.

Como idea general, la principal diferencia entre ambos modelos es la suposición o no de que cada estudio individual estima exactamente el mismo efecto.

#### 4.7.8.1 Modelo de efectos fijos

El modelo de *efectos fijos* (*fixed effects*) asume que existe un único efecto en la población y no tiene en cuenta la variabilidad de los resultados entre los distintos estudios. Así, el tamaño del estudio y su propia varianza (variabilidad intraestudio) son los únicos determinantes de su peso en el MA.

Evidentemente, lo anterior tiene una serie de implicaciones estadísticas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de tomar la decisión correcta. Los MA de efectos fijos asumen que el tamaño del efecto es una constante fija y desconocida que debe ser estimada. El intervalo de confianza (en inglés *confidence interval*, CI) de este resultado resulta ser fijo entre los diferentes estudios, lo cual, en otras palabras significa que las diferencias observadas entre los estudios son debidas única y exclusivamente al azar, es decir no existe heterogeneidad estadística entre los estudios (los datos de los diferentes estudios provienen de una misma población).

#### 4.7.8.2 Modelo de efectos aleatorios

En cambio, en el *modelo de efectos aleatorios (random effects)* (DerSimonian & Laird 1986), se considera que el tamaño del efecto en los diferentes estudios puede ser diferente y, por tanto, incorpora un modelo de distribución entre los propios estudios, asumiendo la heterogeneidad de las poblaciones. Por supuesto, esto implica que los CI resultantes en este modelo son más amplios que en el modelo de efectos fijos.

En otras palabras, el modelo de efectos aleatorios tiene implícita la heterogeneidad estadística entre los estudios y asume que el tamaño del efecto de dichos estudios puede ser diferente entre sí, pero sigue un tipo de distribución estadística. Es habitual suponer que esta distribución sigue el modelo normal, aunque esto sigue siendo fuente de discusión.

Así, la ponderación de los estudios bajo este tipo de modelos considera no sólo su propia varianza (variabilidad intraestudio), sino también la que pueda existir entre los estudios (variabilidad entre estudios o interestudios).

#### 4.7.8.3 Modelo de efectos fijos vs aleatorios

Al comparar ambos modelos, en general puede decirse que (Nikolakopoulou et al. 2014a; Nikolakopoulou et al. 2014b):

- Los modelos de *efectos aleatorios* deben utilizarse siempre que se determine, tras un análisis de heterogeneidad, que los estudios no son homogéneos y no puedan identificarse claramente las causas, lo que suele ser habitual, especialmente en estudios epidemiológicos. En cambio, si heterogeneidad determinada no es significativa, el modelo de *efectos fijos* será más apropiado.
- Los resultados bajo la suposición de un modelo de *efectos aleatorios* tienden a ser más conservadores que los obtenidos asumiendo el modelo de *efectos fijos*, lo que da lugar a intervalos de confianza mayores para el efecto combinado.
- Una limitación de los modelos de *efectos aleatorios* es que se asume que los estudios incluidos son representativos de una población hipotética de estudios, y que la heterogeneidad entre los ensayos puede ser representada por una sola varianza. Otra desventaja es que conceden un peso excesivo a los estudios con pequeño tamaño muestral.



En la tabla siguiente se resumen los métodos y modelos estadísticos disponibles más habituales para la realización de un MA.

**Tabla 4.4** Métodos y modelos estadísticos para el MA

Métodos y modelos estadísticos para el MA			
Tipo de dato	Medida de efecto	Método	Modelo
Dicotómico	Odds ratio	Peto	Efectos fijos
		Mantel-Haenszel	
		Inverso de la varianza	
		Mantel-Haenszel	Efectos aleatorios
	Riesgo relativo (Razón de riesgos)	Inverso de la varianza	
		Mantel-Haenszel	Efectos fijos
		Inverso de la varianza	
		Mantel-Haenszel	Efectos aleatorios
Diferencia de riesgos	Mantel-Haenszel	Efectos fijos	
	Inverso de la varianza		
	Mantel-Haenszel	Efectos aleatorios	
	Inverso de la varianza		
Continuo	Diferencia de medias	Inverso de la varianza	Efectos fijos
		Inverso de la varianza	Efectos aleatorios
	Diferencia de medias estandarizada	Inverso de la varianza	Efectos fijos
		Inverso de la varianza	Efectos aleatorios
Ordinal	Convertir los datos a dicotómicos o continuos obteniendo el mismo tipo de medida de efecto y analizando con los mismos métodos indicados arriba		
Recuento y/o tasas	Cociente de tasas	Inverso de la varianza	Efectos fijos
		Inverso de la varianza	Efectos aleatorios
	Diferencia de tasas	Inverso de la varianza	Efectos fijos
		Inverso de la varianza	Efectos aleatorios
Tiempo hasta el suceso	Odds ratio	Peto	Efectos fijos
	Riesgo relativo (Razón de riesgos)	Mantel-Cox (log-rank)	Efectos fijos
		Inverso de la varianza	
		Mantel-Cox (log-rank)	Efectos aleatorios
	Inverso de la varianza		

Tras estos apartados, en los que hemos visto los tipos de datos, medidas de tamaño del efecto, métodos y modelos estadísticos, puede resultar de apoyo el siguiente diagrama de flujo; donde se interrelacionan todos estos conceptos.

#### **4.7.9 Diagrama de flujo del MA**

De modo esquemático, podemos representar el proceso del MA y las decisiones que debemos tomar para su correcta ejecución (figura 4.9).

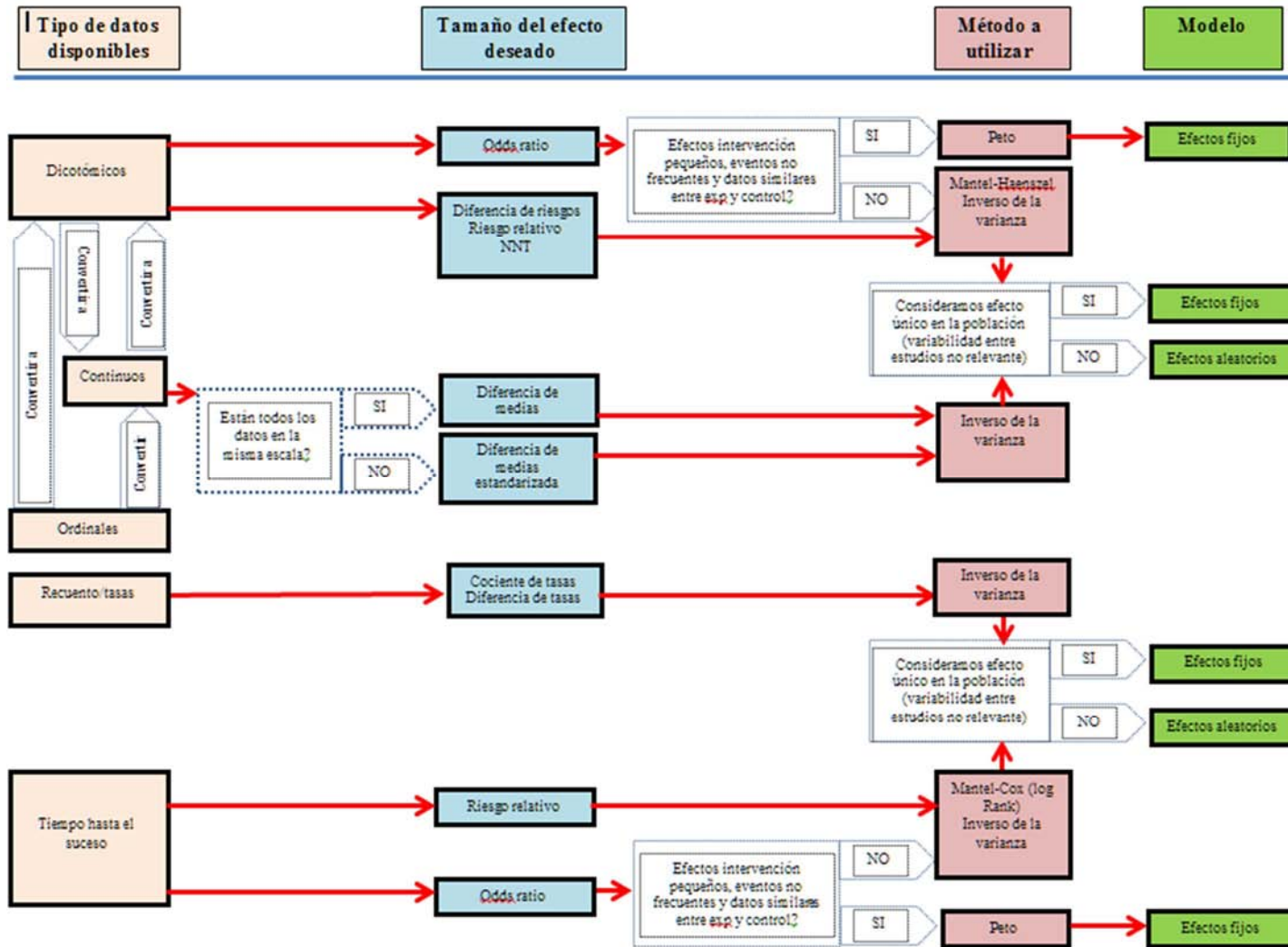


Figura 4.9 Diagrama de flujo de las decisiones en la realización de un MA.



### 4.7.10 Combinación de resultados dentro de un mismo estudio

A menudo los estudios primarios proporcionan el mismo efecto medido de diferentes formas (por ejemplo medición del dolor con diferentes escalas, tales como escala numérica, visual, cuestionario cuantitativo, etc.). En estos casos, podemos combinar todos los efectos en uno solo para su posterior análisis estadístico mediante MA.

Lo que sí se debe evitar a toda costa es incluir los resultados de todas las escalas de un mismo estudio, dado que en ese caso estaríamos incurriendo en un error de análisis puesto que los resultados de ambas escalas provienen de los mismos pacientes violando, por tanto, la presunción de independencia estadística al duplicar pacientes, lo que nos llevaría a errores estándar e intervalos de confianza inapropiados.

A pesar de que existen otras formas de realizar la combinación (Marín-Martínez & Sánchez-Meca 1999; van Beugen et al. 2014), las opciones más utilizadas para incluir estudios que dispongan de varios valores para el mismo tipo de resultados son los siguientes (Centro Cochrane Iberoamericano 2011):

#### 4.7.10.1 Combinar grupos para crear una comparación única pareada

Este método permite obtener un único valor del resultado combinando los diferentes efectos. En este caso, debemos combinar los resultados del grupo experimental en uno solo, y realizar la misma operación con el grupo control. Esos dos valores son los que debemos utilizar como datos únicos para el resultado en cuestión.

En caso de trabajar con valores dicotómicos, debemos sumar los tamaños de muestra y el número de personas con eventos en las diferentes escalas.

En caso de trabajar con datos continuos, debemos combinar las medias y las desviaciones estándar de cada resultado mediante las fórmulas siguientes:

$$N = N_1 + N_2$$

**Fórmula (32)** Cálculo del número total de participantes

donde,

N = número de pacientes a tener en cuenta en el MA

N<sub>1</sub> = número de pacientes del primer resultado

N<sub>2</sub> = número de pacientes del segundo resultado

Es importante señalar que la fórmula número 32 no se debe utilizar cuando ambos resultados están basados en el mismo grupo de pacientes con el fin de evitar un “doble recuento” de los participantes, lo cual provocaría a un error de análisis al no tener en cuenta la correlación entre las estimaciones de los efectos de cada escala incluida en la combinación.

$$SMD = \frac{N_1 SMD_1 + N_2 SMD_2}{N_1 + N_2}$$

**Fórmula (33)** Cálculo de la SMD en combinaciones pareadas

donde,

SMD = SMD a tener en cuenta en el MA

SMD<sub>1</sub> = SMD del primer resultado

SMD<sub>2</sub> = SMD del segundo resultado

$$SD = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (SMD_1^2 + SMD_2^2 - 2SMD_1 SMD_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$$

**Fórmula (34)** Cálculo de la SD en combinaciones pareadas

donde,

SD = desviación estándar a tener en cuenta en el MA

SD<sub>1</sub> = desviación estándar del primer resultado

SD<sub>2</sub> = desviación estándar del segundo resultado

En el caso de más de dos resultados a combinar las fórmulas deben modificarse para incluirlos todos siguiendo la misma estructura, o bien combinar los resultados o efectos de forma secuencial utilizando las fórmulas indicadas.

Una desventaja de este método es que dada la combinación, puede perderse la identidad del efecto al combinar efectos para cuya obtención se han utilizado diferentes procedimientos y características.

La Colaboración Cochrane recomienda este método; sin embargo otros autores recomiendan análisis más profundos para asegurar la independencia de los resultados mediante el cálculo de un coeficiente de correlación (Cheung and Chan, 2004).

En esta tesis hemos realizado una combinación de las SMD de cada resultado para la obtención de un valor único de cada grupo.

#### 4.7.10.2 Seleccionar un par de intervenciones y excluir las otras

Existe la posibilidad de utilizar un único par de intervenciones (experimental y control) de las incluidas en el estudio, aunque esta opción da lugar a pérdida de información y puede incluir un sesgo importante al ser subjetiva la selección de resultado a incluir, decisión que puede estar influida por los resultados obtenidos en cada caso. Esta opción no es generalmente recomendada.

#### 4.7.10.3 Separación de los efectos

Separar el efecto “compartido” en dos o más efectos con tamaños de muestra más pequeños, e incluir dos o más comparaciones (razonablemente independientes). Otra alternativa es incluir todas los efectos por separado pero dividiendo los pacientes entre los efectos.

En caso de trabajar con valores dicotómicos, debemos dividir el número de eventos y el número total de pacientes entre ambas escalas.

En caso de trabajar con valores continuos, sólo debemos dividir el número total de pacientes, manteniéndose sin cambio las medias y las desviaciones estándar.

Este método proporciona una solución parcialmente aceptable puesto que no resuelve del todo el problema al mantenerse las comparaciones correlacionadas, por lo que, al igual que el anterior, no es recomendable.

Sin embargo, posee una ventaja potencial. Es posible realizar una evaluación aproximada de la heterogeneidad de cada intervención, lo que podría dar pie a una verificación *post hoc* del método.

Las dos opciones siguientes necesitan de un tratamiento estadístico adicional.

#### 4.7.10.4 Tener en cuenta la correlación

Calcular un promedio (o un promedio ponderado) y una varianza de las comparaciones pareadas relevantes del estudio, calcular una varianza (y por lo tanto una ponderación) teniendo en cuenta la correlación entre las comparaciones. Este procedimiento producirá típicamente un resultado similar al método recomendado de combinar los grupos experimental y control.

#### 4.7.10.5 Realizar un MA de tratamientos múltiples (MTM)

Un MA de tratamientos múltiples analiza de forma simultánea tres o más tratamientos en un solo MA. También son conocidos como “MA en red” o MA de “comparaciones de tratamientos mixtos” (CTM). Este tipo de MA mantiene la identidad de cada tratamiento y permite realizar comparaciones múltiples entre ellos.

### 4.7.11 Combinación de los resultados entre diferentes estudios y representación gráfica de los resultados obtenidos. Datos y análisis

Una vez terminado el proceso descrito en los apartados anteriores, donde hemos tenido en cuenta los tipos de datos, tamaño del efecto a considerar, método y modelo estadístico que vamos a utilizar, y habiendo considerado el resto de factores tales como la combinación intraestudios y la calidad de ellos, procedemos al cálculo estadístico de combinación de los tamaños del efecto individuales de cada estudio para obtener el resultado global.

El programa RevMan realiza los cálculos necesarios para ello, proporcionando además los resultados de forma clara e incluyendo varias representaciones gráficas que son de utilidad para la interpretación de los resultados.

La representación gráfica de los resultados de un MA contribuye a una fácil y rápida interpretación. Para ello se construye una gráfica en la que en el eje de abscisas (eje X) se representa la medida de efecto considerada (OR, RR, etc.) y a lo largo del eje de coordenadas (eje Y) se sitúan los diferentes estudios, generalmente ordenados por el año de publicación o cualquier otro criterio de ordenación. Para cada estudio y para la estimación global del efecto, se representa su estimación puntual y también el intervalo de confianza que le corresponde (asumiendo un modelo de efectos fijos y/o efectos aleatorios).

A esta representación se le llama *gráfico de bosque (forest plot)*. La siguiente figura nos muestra un ejemplo:

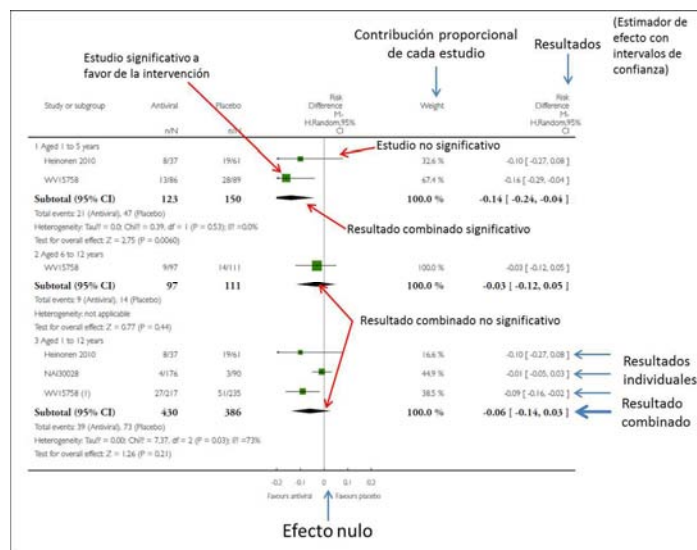


Figura 4.10 Gráfico de bosque



#### 4.7.12 Heterogeneidad

Debido a la gran variedad de procedencias y metodologías utilizadas durante los estudios clínicos, resulta poco menos que imposible realizar un MA con una gran cantidad de estudios individuales donde no nos encontremos diferencias significativas entre ellos, ya sea debido a la variabilidad entre los participantes, la metodología utilizadas, las escalas de medición y evaluación, e incluso en los resultados obtenidos. No es raro encontrar estudios de un mismo ámbito con resultados contradictorios. Todas estas diferencias son lo que llamamos *heterogeneidad* (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Todos los factores indicados anteriormente tienen una repercusión directa en los resultados obtenidos. Como suele ser habitual, aquellas diferencias provenientes de cálculos matemáticos o datos concretos se pueden utilizar de forma relativamente sencilla para obtener un resultado final fiable. En cambio, aquellas en las que está implicada la metodología, como por ejemplo el diseño del estudio, edad de la población, duración del mismo, etc., suelen ser mucho más difíciles de estimar estadísticamente hablando, lo que provoca un sesgo en el resultado final que debe ser tenido en cuenta.

Resulta de vital importancia a la hora de hacer una RS el considerar única y exclusivamente la combinación de aquellos estudios y/o grupos de datos que sean suficientemente homogéneos en términos de participantes, resultados y metodología para minimizar dicho sesgo.

Otro aspecto a tener en cuenta son los resultados de los estudios individuales. Si estos resultados están superpuestos (es decir caen dentro de los intervalos de confianza unos de otros) es de prever que la heterogeneidad es baja. Por el contrario, en caso de que dichos intervalos de confianza no estén superpuestos, puede indicar un alto grado de heterogeneidad entre los estudios y deberíamos plantearnos su utilización.

Existen formas estadísticas para evaluar la heterogeneidad, siendo una de las más habituales la prueba de ji cuadrado ( $\chi^2$ , o Chi2), que evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Un estadístico ji cuadrado grande con respecto a sus grados de libertad proporciona indicios de heterogeneidad en los efectos del tratamiento.

A pesar de ello, es necesario manejar la información proporcionada por esta prueba de forma cautelosa, dado que su potencia estadística es baja cuando el tamaño de la muestra de los estudios individuales no es elevado, lo que resulta habitual en un MA. Por esta razón, una mejor forma de evaluar la heterogeneidad en los MA es utilizar una prueba de inconsistencia mediante la fórmula siguiente:

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

**Fórmula (35)** Cálculo del estadístico  $I^2$

donde,

Q = es el estadístico ji cuadrado

df = Grados de libertad

El estadístico  $I^2$  describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar).

Establecer umbrales para la interpretación de  $I^2$  puede confundir, ya que la importancia de la inconsistencia depende de varios factores. A pesar de ello, una posible guía para su interpretación sería la expuesta a continuación. Si el valor de  $I^2$ :

- 0% al 40%: la heterogeneidad pudiera no ser importante
- 30% al 60%: la heterogeneidad puede representar heterogeneidad moderada
- 50% a 90%: la heterogeneidad puede representar heterogeneidad significativa
- 75% al 100%: la heterogeneidad puede ser considerable

Existe controversia en cuanto al cálculo de la heterogeneidad y el uso de modelos de análisis de efectos aleatorios (v. apartado 4.7.8), puesto que estos ya presuponen la heterogeneidad entre los estudios y por tanto pudiera parecer innecesario el cálculo y evaluación de la heterogeneidad.

A pesar de ello, dicha evaluación debe ser realizada incluso en este caso puesto que el objetivo principal consiste en explorar la heterogeneidad que no se puede explicar. Tal y como se ha comentado anteriormente, los modelos de efectos aleatorios presuponen dicha heterogeneidad pero asumen que ésta sigue un modelo de distribución normal, lo cual puede no ser cierto.

El programa RevMan estima la heterogeneidad interestudios a la vez que realiza el cálculo del tamaño del efecto global.

Debido a la poca potencia de las pruebas estadísticas existentes, estas pueden complementarse con alguna representación gráfica que permita la inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios. Las representaciones más utilizadas son el *gráfico de Galbraith*, recomendado por ser aplicable a cualquier tipo de estudio (observacional y experimental) y el *gráfico de L'Abbé*, más restrictivo, aplicable únicamente a MA de ensayos clínicos.





## **5 OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **5.1 OBJETIVOS**

El objetivo general es revisar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los cannabinoides de los ensayos clínicos aleatorizados que comparan tratamientos activos con cannabinoides respecto a placebo en el tratamiento de la EM mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

Los objetivos particulares de esta memoria fueron los siguientes:

#### **5.1.1 Objetivos de eficacia**

1. Evaluar la eficacia en la espasticidad.
2. Evaluar la eficacia en el dolor.
3. Evaluar la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.
4. Evaluar la eficacia en otros síntomas como espasmos, alteraciones urinarias, u otros.
5. Valorar si la eficacia terapéutica de los distintos cannabinoides en el tratamiento de la EM es diferente.

#### **5.1.2 Objetivos de tolerabilidad**

1. Evaluar el riesgo de eventos adversos.
2. Evaluar los abandonos por eventos adversos.
3. Evaluar los efectos adversos como mareo/vértigo, sequedad de boca, u otros.
4. Valorar si el perfil de tolerabilidad de los distintos cannabinoides es diferente.

## 5.2 HIPÓTESIS

Las hipótesis son las siguientes:

### 5.2.1 Hipótesis de eficacia

1. La administración de cannabinoides produce una mejoría en la espasticidad.
2. La administración de cannabinoides produce una mejoría el dolor.
3. La administración de cannabinoides produce una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.
6. La administración de cannabinoides produce una mejoría en otros síntomas como espasmos, alteraciones urinarias, u otras.
4. La eficacia terapéutica de los distintos cannabinoides en la mejoría de los síntomas de la EM puede ser diferente.

### 5.2.2 Hipótesis de tolerabilidad

1. La administración de cannabinoides produce un mayor número de reacciones adversas.
2. La administración de cannabinoides produce un mayor número de abandonos.
3. La administración de cannabinoides produce un mayor número de efectos adversos como mareo, sequedad de boca, u otros.
4. El perfil de tolerabilidad de los distintos cannabinoides es diferente.







## 6 MATERIAL Y MÉTODOS

Se siguieron los pasos especificados en el capítulo 4 para la realización de esta RS. El establecimiento del problema y la hipótesis a valorar (v. apartado 4.6.2) se realizó en el capítulo anterior.

### 6.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Se realizó un protocolo del estudio. Este se registró en el *International prospective register of systematic reviews*, conocido con el nombre de PROSPERO y puede consultarse en [www.crd.york.ac.uk/PROSPERO](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO) con el número de registro: CRD42014015391.

### 6.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Los criterios considerados como apropiados para resolver las hipótesis planteadas son los siguientes:

#### 6.2.1 Criterios de inclusión

- Estudios originales publicados mostrando específicamente la asociación entre el tratamiento de la EM y los cannabinoides.
- Estudios aleatorizados, controlados con placebo, de grupos paralelos o cruzados y con enmascaramiento a doble ciego.
- Estudios con una duración (tratamiento) mínima de dos semanas.
- El tamaño poblacional de los estudios no se consideró un factor determinante para excluir un estudio si este cumplía el resto de criterios.
- Estudios que especificaron los resultados mediante la expresión de algún tipo del tamaño del efecto (por ejemplo OR, diferencia de medias entre otros) o bien datos suficientes como para calcularlo.
- Idioma. No se aplicó ninguna restricción al idioma.
- Años considerados. Sin restricciones.
- Estudios publicados en cualquiera de los lugares de búsqueda en los que esta se llevaría a cabo, sin tener en cuenta la relevancia (por ejemplo el factor de impacto de las revistas).

## 6.2.2 Criterios de exclusión

- Estudios que investigaron otras entidades clínicas, como la lesión medular.
- Estudios sin efecto estimado o datos insuficientes para calcularlo.
- Estudios duplicados en su publicación.

## 6.3 BÚSQUEDA Y SELECCIÓN

La selección y evaluación de los estudios se realizó por MT y posteriormente fue revisada conjuntamente por MF y MT. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

### 6.3.1 Búsqueda

Se realizó una búsqueda de los estudios en la base de datos bibliográfica MEDLINE, a través de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Además se realizó una búsqueda, con la misma estrategia en la Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.bibliotecacochrane.com/>).

La búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) se inició el día 04 de abril de 2014 y fue actualizándose periódicamente, hasta el 14 de mayo de 2015. PubMed permite el envío de un correo electrónico con la información nueva sobre la búsqueda realizada (haya nuevas referencias publicadas o no), por lo durante todo el proceso de realización de este trabajo se mantuvo permanentemente el control sobre la publicación de nuevos artículos que pudieran estar relacionados con el tema de esta RS. En la Biblioteca Cochrane Plus también se realizó una revisión periódicamente.

Tras realizar diferentes ensayos de búsqueda, con el fin de encontrar la estrategia con las palabras clave y términos MeSH que proporcionaran mayor número artículos publicados, finalmente la estrategia utilizada fue:

“(canna\* OR tetrahydrocannabinol OR THC OR marijuana OR dronabinol OR nabilone OR levonantradol OR dexanabinol OR sativex OR namisol) AND multiple sclerosis”

En la búsqueda en PubMed no se aplicaron límites en la búsqueda como por ejemplo idioma, fecha de publicación, estudios controlados aleatorizados (*randomized controlled trial* [RCT]), MA (*meta-analysis*) o idioma entre otros, revisándose todos los estudios resultantes. Se encontraron 570 registros publicados.

En la Biblioteca Cochrane se realizó la misma estrategia de búsqueda en “Título y resumen”, sin ninguna otra limitación. Aparecieron 84 registros publicados.

Como estrategia complementaria, de forma manual, se revisó la lista de bibliografía de las publicaciones seleccionadas para la búsqueda de ensayos clínicos no localizados en MEDLINE, estudios no publicados o comunicaciones en congresos. Paralelamente, se revisaron otros documentos como libros, monografías e informes que pudieran contener información significativa para la realización de este trabajo. No apareció ningún estudio relevante para su inclusión.

### 6.3.2 Selección

El proceso de la selección de los estudios fue realizado por MT y posteriormente se revisó por MT y MF de forma conjunta.

Se revisaron los resúmenes (*abstracts*) para seleccionar las publicaciones elegibles y determinar los estudios originales y los no duplicados en su publicación. Se realizó un estudio comparativo entre el total de las citas encontradas (654) con el fin de descartar las citas duplicadas, resultando 73 duplicaciones. Tras la lectura de los resúmenes se escogieron un total de 28 trabajos de los que se revisó el artículo completo.

Durante la revisión de los 28 estudios, se detectaron dos artículos cuyos pacientes parecían pertenecer a la misma cohorte (Conte et al. 2008; Aragona et al. 2009). Con el objetivo de solventar esta duda se contactó con los autores, confirmando estos que ambos estudios compartían la misma muestra poblacional. Además, uno de los autores, el Profesor Maurizio Inghilleri, envió otra publicación (Tomassini et al. 2014), que compartía los criterios de inclusión en esta revisión y cuyos participantes eran los mismos que en los dos mencionados. Finalmente, se decidió incluir los datos de 2 de estos artículos (Aragona 2009 y Tomassini 2014) y descartar el tercero (Conte 2008). En el MA se considerará los dos estudios incluidos como 1 solo, refiriéndonos a ambos como Aragona 2009.

Finalmente, del total de las 28 publicaciones, se seleccionaron un total de 15 ensayos clínicos para su inclusión en esta RS-MA. Los 13 no seleccionados no cumplían los criterios establecidos por diferentes motivos que se especifican en la figura 7.1 del capítulo de resultados (v. capítulo 7), la cual corresponde al diagrama de flujo de la búsqueda y selección de los estudios incluidos.

Los estudios incluidos son: Killestein 2002 (Killestein et al. 2002), Zajicek 2003 (Zajicek et al. 2003), Svendsen 2004 (Svendsen et al. 2004), Vaney 2004 (Vaney et al. 2004), Wade 2004 (Wade et al. 2004), Rog et 2005 (Rog et al. 2005), Collin 2007 (Collin et al. 2007), Aragona 2009 (Aragona et al. 2009) (junto con Tomassini 2014 (Tomassini et al. 2014)), Collin 2010 (Collin et al. 2010), Kavia 2010 (Kavia et al. 2010), Novotna 2011 (Novotna et al. 2011), Zajicek 2012 (Zajicek et al. 2012), Langford 2013 (Langford et al. 2013), Zajicek 2013 (Zajicek et al. 2013) y Turcotte 2015 (Turcotte et al. 2015).

## 6.4 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

En la extracción de los datos se utilizó el mismo procedimiento anterior, siendo extraídos primeramente por MT y revisados posteriormente por ambos investigadores, MT y MF. En caso de discrepancia inicial, se llegó a un consenso entre ambos. Se preparó un formulario en formato hoja de cálculo con el fin de unificar el formato a utilizar entre los dos revisores. Una vez que se cumplimentó el formulario con los datos de todos los artículos seleccionados, se procedió a verificar los datos de este con el fin de identificar posibles errores de extracción, interpretación, datos faltantes u otros.

A pesar de que el objetivo principal era la extracción de los datos relativos a la evaluación de la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides en el tratamiento de la EM, no se tomaron únicamente los datos que pudieran parecer relevantes a simple vista, sino que se procedió a recopilar todos los

datos que proporcionaban los estudios, numéricos o no, que pudieran ayudar a una mejor interpretación de los resultados así como verificar la coherencia de la comparación entre los diferentes estudios.

Se recogieron todas las variables de cada uno de los estudios para escoger aquellas comunes con el propósito de realizar un MA.

Una vez verificado que la información contenida en el formulario era correcta se procedió a bloquear el acceso al formulario con el fin evitar posibles modificaciones involuntarias de los datos.

La extracción de los datos se realizó de forma exhaustiva y minuciosa, siendo necesaria muchas lecturas y discusiones al respecto, puesto que la presentación de la información en cada uno de los artículos difería de forma sustancial.

En la siguiente tabla se resumen la naturaleza de los datos extraídos de los estudios incluidos. La información relativa a los estudios incluidos (tabla 7.1) puede verse en el capítulo de resultados.

**Tabla 6.1** Resumen de los datos extraídos de los estudios

Datos extraídos	
Generales del estudio	Autores, año de publicación, revista, conclusiones generales del estudio.
	Criterios de inclusión/exclusión.
	Pacientes iniciales (número inicial, edad media, hombres/mujeres, edad media, duración media de la EM).
	Pacientes finales (número inicial, edad, hombres/mujeres, duración media de la EM).
	Tratamiento concomitante con la intervención.
Diseño del estudio	Duración del estudio, tiempo de tratamiento y de placebo.
	Aleatorización, doble ciego, paralelo/cruzado.
	Análisis por intención a tratar (ITT)/por protocolo (PP).
Intervención (experimental/placebo)	Principio activo, forma farmacéutica, nombre comercial, contenido, dosis media y máxima, número de dosis al día media y máxima.
Eficacia	Resultados de escalas de evaluación de EM (tamaño del efecto, intervalos de confianza, desviaciones estándar, errores estándar, diferencias entre inicio y final de las intervenciones, etc.).
Tolerabilidad	Tipo de efecto adverso, número de pacientes con efectos adversos, número de eventos, etc.)

## 6.5 EVALUACIÓN DEL SESGO

Se siguieron las recomendaciones de la Colaboración Cochrane y se realizó la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos según la tabla 8.5d de su manual, utilizándose el programa RevMan 5.3 para ello (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Se revisó cada estudio por separado. El anexo A incluye las tablas en las que se describen los riesgos de sesgo de cada uno de los artículos incluidos en esta RS-MA. El resumen del riesgo de sesgo y el riesgo de sesgo en cada uno de los dominios evaluados de todos los estudios se muestran, respectivamente, en las figuras 7.2 y 7.3 del capítulo de resultados.

De forma particular, se tuvo en cuenta el posible riesgo de sesgo inherente a los estudios cruzados incluidos en esta RS-MA (Killestein et al. 2002; Svendsen et al. 2004; Vaney et al. 2004; Aragona et al. 2009; Tomassini et al. 2014).

## 6.6 METAANÁLISIS

Tras la recogida de los datos y la evaluación de la calidad y el sesgo de los estudios incluidos, se determinó que existía una base suficiente para realizar un MA con el fin de obtener una respuesta única estadísticamente fiable que demostrara o no la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

### 6.6.1 Valoración y selección de los datos extraídos

En el proceso de valoración y selección de los datos, resultó evidente que existía una gran divergencia, ya detectada anteriormente, en la forma en que estaban reflejados los datos en los diferentes estudios incluidos, dando lugar a una gran variedad de expresiones del tamaño del efecto. Igualmente, había estudios que no indicaban el tamaño del efecto, sino los datos individuales del tratamiento y el placebo.

De forma general, los criterios que se tuvieron en cuenta a la hora de seleccionar un dato o no para su inclusión en el MA fueron:

- La coherencia de los datos a combinar. Así, se seleccionaron sólo los datos que medían eficacia y tolerabilidad. Otro tipo de datos no relacionados con estas dimensiones no se utilizaron.
- En el caso de que el estudio presentara los datos por protocolo (*per protocol*, PP) o por intención a tratar (*intention to treat*, ITT), se escogieron los datos de ITT. De esta forma los resultados de un ECA adquieren mayor validez al analizar los pacientes de acuerdo al grupo al cual fueron asignados (Capurro N. et al. 2004).
- En el caso de que existieran estudios con fases distintas dentro del mismo estudio (Novotna et al. 2011; Langford et al. 2013), solo se seleccionaron los datos de las fases que cumplieran los criterios de inclusión dentro de la RS.

- Los datos incompletos no se seleccionaron (por ejemplo, datos faltantes en uno de los grupos, falta de los valores iniciales o finales, etc.)

Adicionalmente, los criterios seguidos para la selección de los datos de eficacia y de tolerabilidad se describen en los apartados siguientes.

#### **6.6.1.1 Valoración y selección de los datos extraídos de eficacia**

En la selección de los datos de eficacia se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Para la evaluación de la eficacia, tras un primer análisis, se estimó que la mayoría de los datos extraídos eran convertibles a SMD como tamaño del efecto. Teniendo esto en cuenta, sólo se seleccionaron los datos que cumplían este criterio.
- En el caso de la evaluación de la eficacia, dada la gran variabilidad de escalas utilizadas y la poca coincidencia en número de estudios que utilizaran la misma escala, se escogieron los datos que resultaran de escalas que midieran los mismos aspectos, aunque estas fueran distintas.

En la tabla 6.2 se indican los tipos de datos seleccionados referentes a eficacia. Se pudieron seleccionar todos los extraídos en la fase anterior a excepción de los RR y HR (*Hazard Ratio*), ya que no había datos adicionales suficientes para realizar la conversión al tamaño del efecto que se utilizaría.

**Tabla 6.2** Tipos de datos de eficacia seleccionados por los estudios incluidos.

Nombre	Datos proporcionados
Killestein 2002	F de Fisher y p
	MD y CI
Zajicek 2003	md <sub>E</sub> , md <sub>C</sub> , sd <sub>E</sub> y sd <sub>C</sub>
	MD y CI
	% de pacientes que mejoran y CI
Svendsen 2004	MD y CI
	MD y p
Vaney 2004	MD y CI
	OR y CI
Wade 2004	MD y SE
Rog 2005	MD y CI
	Número de pacientes que mejoran y puntuación de mejora
Collin 2007	MD y CI
	% de pacientes que mejoran y su CI
Aragona 2009 y Tomassini 2014	md <sub>E</sub> , md <sub>C</sub> , sd <sub>E</sub> y sd <sub>C</sub>
Collin 2010	MD y p
	OR y p
Kavia 2010	MD y p
	% de pacientes que mejoran y su CI
Novotna 2011	MD y p
	MD y CI
Zajicek 2012	md <sub>E</sub> , md <sub>C</sub> , sd <sub>E</sub> y sd <sub>C</sub>
Langford 2013	MD y p
	MD y CI
	OR y CI
Zajicek 2013	MD y CI
	OR y CI
Turcotte 2015	(solo se seleccionaron datos de tolerabilidad)

Así, con el objetivo de demostrar las hipótesis planteadas respecto a eficacia, se pudieron seleccionar finalmente los resultados referentes a espasticidad (global), espasticidad (subjetiva), espasticidad (Ashworth), dolor, calidad de vida, espasmos, alteraciones urinarias, alteraciones del sueño, motricidad (global-MI), motricidad piernas (MI), motricidad brazos (MI) movilidad (global), movilidad corporal, trastorno de la marcha, destreza (9-HPT), alteraciones psiquiátricas/psicológicas, ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas, temblor, fatiga, y función corporal y estructura/actividad.

### 6.6.1.2 Valoración y selección de los datos extraídos de tolerabilidad

Por otro lado, en el caso de la evaluación de tolerabilidad se tuvieron en cuenta los siguientes criterios adicionales a los primeros mencionados:

- Se seleccionaron el número de eventos adversos que se presentaban.
- En el caso de no existir datos de número de eventos, se seleccionó el número de pacientes que presentaban los efectos adversos en al menos dos de los estudios.
- Se seleccionaron los datos de número de pacientes que abandonaron la intervención y/o el estudio debido a los efectos adversos.

Así, con el objetivo de demostrar las hipótesis planteadas en esta RS respecto a tolerabilidad, se pudieron seleccionar finalmente los resultados referentes a todos los eventos adversos, abandonos por eventos adversos, mareo/vértigo, sequedad de boca, disociación, alteración de la atención, sensación de borrachera, desorientación, disgeusia, trastornos del habla, confusión, sensación de anormalidad, astenia, alucinaciones, trastornos de visión, náuseas, vómitos, somnolencia, diarrea estreñimiento, fatiga, parestesia/entumecimiento, depresión, alteración del equilibrio/ataxia, paranoia, debilidad, temblor, espasticidad, euforia, infecciones/Infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras), infecciones urinarias, caídas, cefalea, espasmos, palpitaciones, alteraciones en las articulaciones, dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros), dolor (abdominal), dolor (musculo-esquelético), dolor (oral), insomnio y recaídas en EM.

## 6.6.2 Conversión de los datos y tamaño del efecto

Una vez recopiladas todas las fórmulas necesarias para la conversión de los datos a tamaño del efecto, estas fueron introducidas en una hoja de cálculo con el fin de facilitar todos los cálculos y evitar errores. En el anexo B se muestra la plantilla utilizada para el registro y conversión de datos y cálculo de resultados.

### 6.6.2.1 Conversión de los datos y tamaño del efecto en eficacia

En el caso de la evaluación de la eficacia, tras un análisis profundo de los datos disponibles, se decidió calcular la SMD como tamaño del efecto dado que:

- La estandarización permite combinar resultados de estudios que utilizan diferentes escalas puesto que de esta forma se expresa el tamaño del efecto en relación a la variabilidad de cada estudio. Es decir, permite combinar valores absolutos al convertirlos a relativos, dividiéndolos por su SD.

De esta forma, por ejemplo, fue posible combinar el resultado de la escala NRS de espasticidad del estudio Collin 2010 (MD= -0.23) con el resultado de la escala VAS de espasticidad del estudio Wade 2004 (MD= -22.79).

- La mayoría de los datos estaban en forma de diferencias, por lo que se consideró la forma más directa de reflejar la eficacia del tratamiento.



- Existían métodos estadísticos fiables para llegar a ella desde los datos proporcionados por los estudios.
- La gran mayoría de los datos proporcionados por los estudios eran datos continuos, lo que hacía de la SMD la medida de tamaño del efecto más recomendable.
- El análisis de la población incluida en los estudios permitió verificar que se podía asumir una distribución de población normal en todos ellos.

Cuando un artículo proporcionaba datos suficientes (SE, CI y/o p) para la obtención de la SMD y su SE mediante diferentes vías, los cálculos se realizaron utilizando todas las vías disponibles. Esto se realizó con el fin de:

- Reafirmar el resultado de la SMD y SE, es decir, comprobar que el resultado era el mismo independientemente del método utilizado.
- Validar que las fórmulas utilizadas en la obtención de la SMD y su SE eran correctas.
- Validar que la extracción de datos de los estudios se realizó correctamente.

Respecto a los *estudios cruzados* incluidos en esta RS-MA, se evaluaron los métodos estadísticos utilizados en ellos para el cálculo del tamaño del efecto. Los análisis estadísticos realizados por cada uno de los estudios cruzados fueron:

- *Killestein 2002*. Modelos lineales mixtos y análisis de varianza (ANOVA).
- *Svendsen 2004*. Diferentes modelos en función de la distribución de probabilidades de cada una de las variables: adaptación de Koch del rank sum test de Wilcoxon-Mann-Whitney, estimador de Hodges-Lehmann, test de Mann-Whitney y test exacto de Fisher
- *Vaney 2004*. Modelos lineales mixtos o estimación generalizada de ecuaciones (*generalized estimating equations*, GEE), incluyendo datos basales en el modelo como covariables.
- *Aragona 2009/Tomassini 2014*. Diferentes modelos en función de la distribución de probabilidades de cada una de las variables: comparación pareada de Wilcoxon, comparación t pareada, correlación de Pearson y análisis ANCOVA de dos factores.

En nuestro caso particular, pudieron utilizarse las mismas fórmulas que para los ensayos paralelos, puesto que todos los estudios cruzados proporcionaban los resultados finales tras un análisis estadístico que incluía la posible correlación entre los tratamientos (du Prel et al. 2010; Rensing et al. 2010; Wellek & Blettner 2012).

La tabla siguiente resume los pasos seguidos para la obtención de la SMD y su correspondiente SE (v. apartado 4.7.6).

**Tabla 6.3** Fórmulas para la conversión de los datos a SMD y su SE

Estudios que proporcionan datos en ese formato	Datos proporcionados	Proceso de cálculo para la obtención de la SMD (Diferencia de medias estandarizada) y su SE (Error estándar)				
Svendsen 2004 Collin 2010 Kavia 2010 Novotna 2011 Langford 2013	MD y p	$t = tinv(p, df)$ Fórmula (24)  $df = n_E + n_C - 2$ Fórmula (23)	$SE = \frac{MD}{t}$  Fórmula (25)	$s = \frac{SE}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_C}\right)}}$  Fórmula (21)	$SMD = \frac{MD}{s} \left(1 - \frac{3}{4N-9}\right)$  Fórmula (17)	$SE[SMD] = \sqrt{\left(\frac{N}{n_C n_E} + \frac{SMD^2}{2(N-3.94)}\right)}$  Fórmula (19)
Killestein 2002	F Fisher y p				$SMD = \sqrt{\frac{F(n_E + n_C)}{n_E n_C}} \left(1 - \frac{3}{4N-9}\right)$  Fórmula (26)	$SE[SMD] = \sqrt{\left(\frac{N}{n_C n_E} + \frac{SMD^2}{2(N-3.94)}\right)}$  Fórmula (19)
Zajicek 2003 Rog 2005* Aragona 2009/Tomassini 2014 Zajicek 2012	md <sub>E</sub> , md <sub>C</sub> , sd <sub>E</sub> y sd <sub>C</sub>		$MD = md_E - md_C$  Fórmula (14)	$s = \sqrt{\left(\frac{(n_E - 1)sd_E^2 + (n_C - 1)sd_C^2}{N - 2}\right)}$  Fórmula (18)	$SMD = \frac{MD}{s} \left(1 - \frac{3}{4N-9}\right)$  Fórmula (17)	$SE[SMD] = \sqrt{\left(\frac{N}{n_C n_E} + \frac{SMD^2}{2(N-3.94)}\right)}$  Fórmula (19)
Killestein 2002 Zajicek 2003 Svendsen 2004 Vaney 2004 Rog 2005 Collin 2007 Novotna 2011 Langford 2013 Zajicek 2013	MD y CI		$SE = \frac{(IC_s - IC_c)}{3.92}$  Fórmula (22)	$s = \frac{SE}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_C}\right)}}$  Fórmula (21)	$SMD = \frac{MD}{s} \left(1 - \frac{3}{4N-9}\right)$  Fórmula (17)	$SE[SMD] = \sqrt{\left(\frac{N}{n_C n_E} + \frac{SMD^2}{2(N-3.94)}\right)}$  Fórmula (19)
Wade 2004	MD y SE			$s = \frac{SE}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_C}\right)}}$  Fórmula (21)	$SMD = \frac{MD}{s} \left(1 - \frac{3}{4N-9}\right)$  Fórmula (17)	$SE[SMD] = \sqrt{\left(\frac{N}{n_C n_E} + \frac{SMD^2}{2(N-3.94)}\right)}$  Fórmula (19)
Vaney 2004 Langford 2013 Zajicek 2013	OR y CI			$SE[\ln OR] = \frac{(\ln IC_s - \ln IC_c)}{3.92}$  Fórmula (31)	$SMD = \frac{\sqrt{3}}{\pi} \ln OR$  Fórmula (27)	$SE [SMD] = \frac{\sqrt{3}}{\pi} SE[\ln OR]$  Fórmula (30)
Collin 2010	OR y p		$Z = ABS(NORMSINV\left(\frac{p}{2}\right))$  Fórmula (28)	$SE[\ln OR] = \frac{\ln OR}{Z}$  Fórmula (29)	$SMD = \frac{\sqrt{3}}{\pi} \ln OR$  Fórmula (27)	$SE [SMD] = \frac{\sqrt{3}}{\pi} SE[\ln OR]$  Fórmula (30)
Zajicek 2003 Collin 2007 Kavia 2010	% de pacientes que mejoran y CI		$SE[\ln OR] = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$  Fórmula (9)	$OR = \frac{ad}{bc}$  Fórmula (8)	$SMD = \frac{\sqrt{3}}{\pi} \ln OR$  Fórmula (27)	$SE [SMD] = \frac{\sqrt{3}}{\pi} SE[\ln OR]$  Fórmula (30)

\*Obtención a partir de número de pacientes que mejoran y puntuación de mejora (escala PGIC) (v. tabla 6.2).

### 6.6.2.2 Conversión de los datos y tamaño del efecto en tolerabilidad

En cuanto a la evaluación de la tolerabilidad, se decidió tomar los datos de número de eventos adversos (no número de pacientes con eventos adversos). Estos datos fueron tratados en forma de cociente de tasas (rr). Los motivos fueron los siguientes:

- Evitar el error que se produciría en caso de tratarlos como dicotómicos al tener algunos pacientes más de un evento durante los estudios (v. apartado 4.7.3.1)
- El estadístico resumen del cociente de tasas es el utilizado habitualmente para la realización de MA, según la Colaboración Cochrane; siendo mucho menos frecuente utilizar la diferencia de tasas (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Para el cálculo del cociente de tasas, fue necesario estandarizar el número de eventos aparecidos durante el tiempo de duración del estudio a respecto a los participantes-año. Esto permite la comparación de estudios con diferentes duraciones.

La siguiente tabla resume los pasos seguidos para la obtención del cociente de tasas y su correspondiente SE (v. apartado 4.7.3.4).

Para el cálculo del tamaño del efecto el programa RevMan 5.3 debe introducirse los valores del rr en su forma logarítmica (ln rr). De igual manera, el SE a introducir en el programa corresponde al SE del ln rr.

**Tabla 6.4** Fórmulas para la obtención del cociente de tasas (rr) y su SE

Estudios que proporcionan datos en ese formato	Datos proporcionados	Proceso de cálculo para la obtención del cociente de tasas (rr) y su error estándar (SE)			
Killestein 2002 Zajicek 2003 Vaney 2004 Wade 2004 Svendsen 2004 Rog 2005 Collin 2007 Aragona 2009/Tomassini 2014 Kavia 2010 Collin 2010 Novotna 2011 Zajicek 2012 Zajicek 2013 Langford 2013 Turcotte 2015	Eventos, participantes y duración	$T_C = n \frac{d}{52}$  Fórmula (2)	$T_E = n \frac{d}{52}$  Fórmula (2)	$rr = \frac{E_E T_C}{E_C T_E}$  Fórmula (1)	$SE[\ln rr] = \sqrt{\left(\frac{1}{E_E} + \frac{1}{E_C}\right)}$  Fórmula (3)

En el estudio Collin 2010, los autores estimaron que los eventos psiquiátricos adversos eran >1 por paciente (tabla 7 del estudio), en cuyo caso se estimaron 2 eventos por paciente.

### 6.6.3 Cálculo del número necesario a tratar (NNT)

Una vez obtenidos los resultados del tamaño del efecto para eficacia y tolerabilidad, adicionalmente se calculó el NNT, con el fin de facilitar la interpretación de los resultados en el ámbito clínico. Los resultados obtenidos se muestran en el anexo C.

La siguiente tabla indica las fórmulas necesarias para ello (v. apartado 4.7.5.4).

**Tabla 6.5** Fórmulas para la obtención del NNT

Datos disponibles	Proceso de cálculo para la obtención del NNT	
SMD	$SMD = \frac{\sqrt{3}}{\pi} \ln OR$ <p>(obtención del OR)</p> <p>Fórmula (27)</p>	$NNT = \frac{1}{\left  ACR - \frac{OR \times ACR}{1 - ACR + OR \times ACR} \right }$ <p>Fórmula (13)</p>

### 6.6.4 Combinación de resultados de eficacia dentro en un mismo estudio

En el caso de eficacia, el último paso antes de realizar el cálculo metaanalítico de los resultados fue combinar los resultados de las escalas de un mismo estudio que evaluaran un mismo síntoma.

Según el apartado 4.7.10, hay principalmente varias posibilidades para ello. Se decidió optar por la primera opción (combinar grupos para crear una comparación única pareada), pese a la desventaja de la posible pérdida de la identidad del efecto al combinar efectos para cuya obtención se hubieran utilizado diferentes procedimientos y características. El motivo de esta decisión fue que de este modo se aseguraba que todas las escalas evaluadas se incluían en el MA, evitando así el posible descarte de una escala relevante.

Para la combinación de los resultados en un mismo estudio, se utilizaron las fórmulas que se muestran en la siguiente tabla (v. apartado 4.7.10.1)

**Tabla 6.6** Fórmulas para la combinación de resultados dentro de un estudio

<b>Datos disponibles</b>	<b>Proceso de cálculo para la combinación de resultados dentro de un mismo estudio</b>
SMD <sub>1,2</sub> N <sub>1,2</sub>	$SMD = \frac{N_1 SMD_1 + N_2 SMD_2}{N_1 + N_2}$ <p>Fórmula (33)</p>
OR	$SD = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (SMD_1^2 + SMD_2^2 - 2SMD_1 SMD_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$ <p>Fórmula (34)</p>

Es importante señalar que la fórmula número 32 no se ha utilizado para el cálculo del número total de pacientes con el fin de evitar un “doble recuento” de los participantes, lo cual provocaría un error de análisis al no tener en cuenta la correlación entre las estimaciones de los efectos de cada escala incluida en la combinación.

En el anexo D pueden verse todos los estudios y las escalas evaluadas por cada uno de ellos.

### 6.6.5 Combinación de los resultados entre diferentes estudios. Metaanálisis.

Los MA se han realizado mediante el programa informático RevMan 5.3. Para el cálculo del análisis estadístico se consideraron los pacientes por intención a tratar (ITT), es decir, que todos los pacientes incluidos en el estudio y aleatorizados se incluyeron en el análisis.

En los estudios que incluían más de dos intervenciones (más de una intervención experimental y placebo), los pacientes de placebo (intervención común a las intervenciones experimentales) se repartieron equitativamente para cada comparación experimental-placebo. Se hizo lo mismo con los eventos adversos del mismo grupo placebo (Borenstein et al. 2009; Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

El tratamiento de los datos extraídos para la evaluación de la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides en el tratamiento de la EM procuró la posibilidad de realizar diferentes MA de eficacia así como diferentes MA de eventos adversos. Los gráficos de bosque (*forest plots*) correspondientes, se presentan en el capítulo siguiente de resultados.

El *modelo de análisis* utilizado fue el modelo de efectos aleatorios, tanto para eficacia como para tolerabilidad, debido a que:

- Tras un primer análisis de los resultados de los estudios, resultó evidente que existía divergencia entre ellos, lo cual no permitía utilizar el modelo de efectos fijos al considerar éste que el tamaño del efecto es constante entre estudios.

- Dada la gran variabilidad de escalas incluidas y las diferencias de resultados entre ellas, incluso dentro de un mismo estudio, se debía considerar tanto la variabilidad entre los estudios como también la variabilidad dentro de cada estudio.

Aparte de la evaluación anterior se realizaron los análisis del sesgo de publicación. Los gráficos de embudo (*funnel plots*) correspondientes a cada uno de ellos pueden verse en el anexo E. Por otro lado, los gráficos de eficacia de espasticidad (global), dolor, calidad de vida y alteraciones urinarias; y de tolerabilidad de todos los eventos adversos y abandonos por eventos adversos también se muestran el capítulo siguiente de resultados.

### 6.6.5.1 Metaanálisis de eficacia

En cada MA de eficacia se utilizaron las SMD y su SE obtenidos de los datos proporcionados por las diferentes escalas utilizadas en los estudios. Se decidió utilizar todas las escalas o subescalas posibles a combinar dentro de un mismo MA. Esta decisión se tomó tras un estudio previo de cada una de estas escalas que reportaban resultados y tras verificar, que aunque no exactamente iguales, estas medían aspectos complementarios y que estaban relacionadas. Así, los motivos de esta decisión fueron:

- Falta de coincidencia en la misma escala entre los artículos para evaluar el mismo síntoma.
- Algunas escalas, aunque diferentes en su metodología, evaluaban el mismo síntoma o aspectos directamente relacionados (por ejemplo, dolor medido con escalas numéricas, visuales, medición de la intensidad dolor o mejoría del dolor).

El método estadístico seleccionado para la ponderación de los estudios en el MA fue el *método del inverso de la varianza*, debido a:

- Este método reduce la incertidumbre del tamaño del efecto obtenido al tener más peso los estudios con mayor tamaño muestral. La gran diferencia en el número muestral de los estudios incluidos justifica esta decisión.
- El método de Peto se descartó, ya que únicamente puede utilizarse cuando el tamaño del efecto es medido mediante el OR y los datos son dicotómicos, lo cual no es nuestro caso.
- El método de Mantel-Haenszel resulta más apropiado para análisis de eventos poco frecuentes o bien tamaños del efecto muy bajos en modelos de efectos fijos. Dado que se sumió heterogeneidad *a priori*, el enfoque del inverso de la varianza resulta ser el método más apropiado.

En la evaluación de la eficacia, debe mencionarse que ha sido necesario ajustar la dirección de cada una de las escalas para adecuar el resultado a la dirección del efecto correcta, dado que algunas escalas utilizaban puntuaciones más altas para mejoras, mientras que otras utilizaban puntuaciones más bajas.

En el caso de los artículos que proporcionaran datos para el cálculo de la SMD y su SE de diferentes formas, se consideró el CI y/o los datos directamente relacionados con él (SE y SD) como los más fiables (Madrid Aris & Martínez Lomakin 2014).

La tabla siguiente detalla los MA realizados finalmente. En el anexo D, ya mencionado, se resumen todas las escalas y subescalas cuyos datos se han incluido en estos MA. Además, también se describen los aspectos de afectación en la EM que son evaluados por cada escala (espasticidad, dolor o movilidad, entre otros) y la dimensión que estas cubren (función corporal y estructura, actividad, minusvalía).

**Tabla 6.7** Metaanálisis de eficacia

<b>Metaanálisis de eficacia</b>	
Espasticidad (global)	Movilidad (global)
Espasticidad (subjetiva)	Movilidad corporal
Espasticidad (Ashworth)	Trastorno de la marcha
Dolor	Destreza (9 HPT)
Calidad de vida	Alteraciones psiquiátricas/psicológicas
Espasmos	Ansiedad
Alteraciones urinarias	Depresión
Alteraciones del sueño	Alteraciones cognitivas
Motricidad (global-MI)	Temblor
Motricidad piernas (MI)	Fatiga
Motricidad brazos (MI)	Función corporal y estructura/Actividad

#### 6.6.5.2 Metaanálisis de tolerabilidad entre diferentes estudios

Para las variables de *eventos adversos* se introdujeron los ln del rr y sus respectivos SE.

El método seleccionado también ha sido el *método del inverso de la varianza*, debido a:

- Los eventos adversos analizados podían producirse varias veces en un mismo paciente y era necesario realizar entonces el cálculo mediante el cociente de tasas, cuya única opción de tratamiento estadístico es el método del inverso de la varianza.

Finalmente se realizaron los MA que se detallan en la tabla siguiente:

**Tabla 6.8** Metaanálisis de eficacia

<b>Metaanálisis de tolerabilidad</b>		
Todos los eventos adversos	Trastornos de visión	Euforia
Abandonos por eventos adversos	Náuseas	Infecciones/Infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras)
Mareo/Vértigo	Vómitos	Infecciones urinarias
Sequedad de boca	Somnolencia	Caídas
Disociación	Diarrea	Cefalea
Alteración de la atención	Estreñimiento	Espasmos
Sensación de borrachera	Fatiga	Palpitaciones
Desorientación	Parestesia/Entumecimiento	Alteraciones en las articulaciones
Disgeusia	Depresión	Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros)
Trastornos del habla	Alteración del equilibrio/Ataxia	Dolor (abdominal)
Confusión	Paranoia	Dolor (músculo-esquelético)
Sensación de anormalidad	Debilidad	Dolor (oral)
Astenia	Temblor	Insomnio
Alucinaciones	Espasticidad	Recaídas en EM



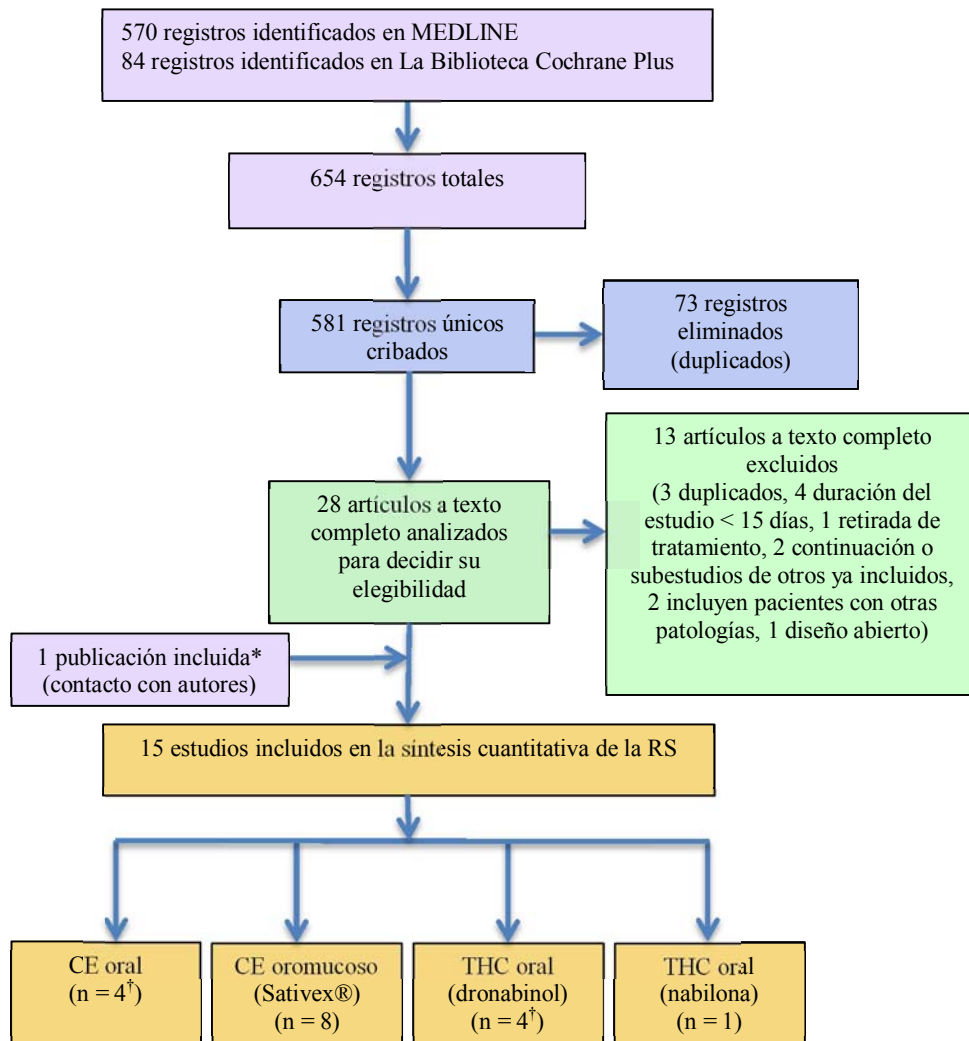




## 7 RESULTADOS

### 7.1 BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El diagrama de flujo de la selección de los estudios finalmente incluidos en esta RS-MA se muestra en la siguiente figura:



\* esta publicación es parte de uno de los 15 estudios incluidos (CE oromucoso (Sativex®))

† 2 de los estudios incluyen intervenciones para CE oral y THC oral (dronabinol)

**Figura 7.1** Diagrama de flujo de la selección de estudios

Los 15 estudios seleccionados, 4 de ellos cruzados y el resto paralelos, analizan un total de 2996 pacientes únicos con un total de 4 grupos de tratamiento experimental (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol) y THC oral (nabilona)). Las características de los estudios se detallan en la tabla siguiente:

**Tabla 7.1** Características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Participantes	Intervenciones
Killestein 2002	ECA Doble ciego Cruzado 4 sem/intervención (4 sem lavado)	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> /final = 16 10 EMPS, 6 EMPP Edad media = 46 años DME = 15 años EDSS media = 6.2 N <sub>final</sub> = 16	1. Cáps. de CE oral: contenido THC equivalente al 20-30% CBD y <5% otros cannabinoides/cáps. Dosis media = 5-10 mg THC N <sub>CE</sub> = 16  2. Cáps. de THC oral (dronabinol, Marinol®): 2.5 mg THC N <sub>THC</sub> = 16  3. Cáps. de placebo N <sub>P</sub> = 16
Zajicek 2003	ECA Doble ciego Paralelo 13 sem Análisis por ITT	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> /final = 630 H = 217, M = 413 33 EMRR, 452 EMPS, 145 EMPP Edad media = 18-64 años N <sub>final</sub> = 611	1. Cáps. de CE oral (Cannador®): 2.5 mg THC y 1.5 mg CBD <5% otros cannabinoides/cáps. Dosis media = 5.79 mg THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 211/207  2. THC oral (dronabinol, Marinol®): 2.5 mg THC Dosis media = 6.3 mg N <sub>THC</sub> (inicial/final) = 206/197  3. Cáps. de placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 213/207
Svendsen 2004	ECA Doble ciego Cruzado 3 sem/ intervención (3 sem lavado) Análisis por ITT	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 24 H = 10, M = 14 9 EMRR, 9 EMPS, 6 EMPP Edad media = 50 años DME = 7 años EDSS media = 6.0 N <sub>final</sub> = 24	1. Cáps. de THC oral (dronabinol, Marinol®): 2.5 mg THC Dosis max = 10 mg/día N <sub>THC</sub> (inicial/final) = 24/24  2. Cáps. de placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 24/24
Vaney 2004	ECA Doble ciego Cruzado 2 sem tratamiento 1 sem placebo 3 días lavado Análisis por ITT/PP	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 57 H = 28, M = 29 2 EMRR, 26 EMPS, 29 EMPP Edad media = 54.9 años DME = 17.0 años EDSS media = 7.0 N <sub>final</sub> = 50	1. Cáps. de CE oral: 2,5mg THC+0,9mg CBD Dosis media = 30 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 57/50  2. Cáps. de placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 57/50
Wade 2004	ECA Doble ciego Paralelo 6 sem	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 160 H = 61, M = 99 Edad media = 50.7 años N <sub>final</sub> = 154	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis media = 2.5-120 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 80/77  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 80/77
Rog 2005	ECA Doble ciego Paralelo 4 sem Análisis por ITT	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 66 H = 14, M = 52 23 EMRR, 33 EMPS, 9 EMPP, 1 esclerosis benigna Edad media = 49.2 años DME = 11.6 años EDSS media = 5.9 N <sub>final</sub> = 64	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis max = 48 sprays/día (2.7-129.6 mg/día THC) N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 34/32  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 32/32
Collin 2007	ECA Doble ciego Paralelo	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 189 H = 75, M = 114	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis media = 12.6 sprays/día (34.02 mg/día THC)

	6 sem Análisis por ITT/PP	Edad media = 49.1 años DME = 13.1 años N <sub>final</sub> = 174	N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 124/112  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 65/62
Aragona* 2009	ECA Doble ciego Cruzado 3 sem/ intervención (2 sem lavado)	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 17 (EMPS) H = 6, M = 11 Edad media = 49.8 años DME = 20.76 años Mean EDSS 6.1 N <sub>final</sub> = 17	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis media = 22 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 17/17  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 17/17
Collin 2010	ECA Doble ciego Paralelo 14 sem Análisis por ITT/PP	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 337 H = 130, M = 207 Edad media = 47.5 años DME = 15.2 años EDSS media = 6.0 N <sub>final</sub> = 305	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis max = 64.8 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 167/150  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 170/155
Kavia 2010	ECA Doble ciego Paralelo 8 sem Análisis por ITT/PP	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 135 H = 37, M = 98 Edad media = 47.7 años N <sub>final</sub> = 118	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis max = 129.6 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 67/56  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 68/62
Novotna 2011	ECA Doble ciego Paralelo 12 sem Análisis por ITT/PP Consta de dos fases (A y B). Sólo incluida la fase B	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 241 H = 96, M = 145 Edad media = 48.6 años DME = 12.6 años EDSS media = 6.0 N <sub>final</sub> = 224	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis max = 32.4 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 124/109  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 117/115
Zajicek 2012	ECA Doble ciego Paralelo 12 sem Análisis por ITT	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 277 H = 102, M = 175 21 EMRR, 190 EMPS, 66 EMPP Edad media = 51.9 años DME = 14.8 años N <sub>final</sub> = 224	1. Cáps. de CE oral (Cannador®): 2.5 mg THC y 1.5 mg CBD <5% otros cannabinoides/cáps. Dosis max = 25 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 143/109  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 134/115
Langford 2013	ECA Doble ciego Paralelo 14 sem Análisis por ITT/PP Consta de dos fases (A y B). Solo incluida la fase A	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 339 H = 109, M = 230 157 EMRR, 136 EMPS, 40 EMPP, 6 EMPP Edad media = 48.97 años DME = 11.99 años Dolor-NRS (0-10) media = 6.58 N <sub>final</sub> = 297	1. CE oromucoso (Sativex®): 27mg/ml de THC y 25mg/ml de CBD Dosis max = 32.4 mg/día THC N <sub>CE</sub> (inicial/final) = 167/141  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 172/156
Zajicek 2013	ECA Doble ciego Paralelo 36 meses (156 sem) Análisis por ITT	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 493 H = 201, M = 292 302 EMPS, 191 EMPP Edad media = 52.19 años EDSS media = 5.9 N <sub>final</sub> = 415	1. THC oral (dronabinol): 3.5 mg THC Dosis max = 28 mg/día THC N <sub>THC</sub> (inicial/final) = 329/267  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 164/148
Turcotte 2014	ECA Doble ciego Paralelo 9 sem Análisis PP	Pacientes con MS N <sub>inicial</sub> = 15 H = 2, M = 13 15 EMRR Edad media = 45.5 años DME = 6.5 años EDSS media = 2.82 N <sub>final</sub> = 14	1. THC oral (nabilona) Dosis media = 2 mg/día THC N <sub>THC</sub> (inicial/final) = 8/7  2. Placebo N <sub>P</sub> (inicial/final) = 7/7

\*Datos obtenidos de la publicación Aragona 2009 (Aragona et al. 2009).

DME = Duración media enfermedad; EMRR: EM recurrente-remite; EMPS: EM progresiva secundaria; EMPP: EM progresiva primaria; EMPPR: EM progresiva recurrente; N = número de pacientes.

## 7.2 EVALUACIÓN DEL SESGO

El resumen del riesgo de cada uno de los posibles sesgos dentro de cada estudio incluido en la RS se muestra en la siguiente figura:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aragona 2009	●	?	●	●	?	●	●	●
Collin 2007	?	?	?	?	●	●	●	●
Collin 2010	?	?	?	●	?	●	●	●
Kavia 2010	●	?	●	●	?	●	●	●
Killestein 2002	?	?	●	●	●	●	●	●
Langford 2013	●	?	?	●	●	●	●	●
Novotna 2011	?	?	●	●	?	●	●	●
Rog 2005	●	?	●	●	?	●	●	●
Svendsen 2004	●	●	●	●	●	●	●	?
Turcotte 2015	●	●	●	●	?	●	●	●
Vaney 2004	●	?	●	●	?	?	●	●
Wade 2004	●	?	●	●	?	●	●	●
Zajicek 2003	●	?	●	●	●	?	●	●
Zajicek 2012	●	●	●	●	●	●	●	●
Zajicek 2013	●	●	●	●	●	●	●	●

**Figura 7.2** Resumen del riesgo de sesgo de cada estudio incluido.

*Random sequence generation (selection bias)*: Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección).

*Allocation concealment (selection bias)*: Ocultación de la asignación (sesgo de selección).

*Blinding (performance bias and detection bias)*: Cegamiento (sesgos de realización y detección).

*Blinding of participants and personnel (performance bias)*: Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).

*Blinding of outcome assessment (detection bias)*: Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección).

*Incomplete outcome data (attrition bias)*: Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).

*Selective reporting (reporting bias)*: Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación).

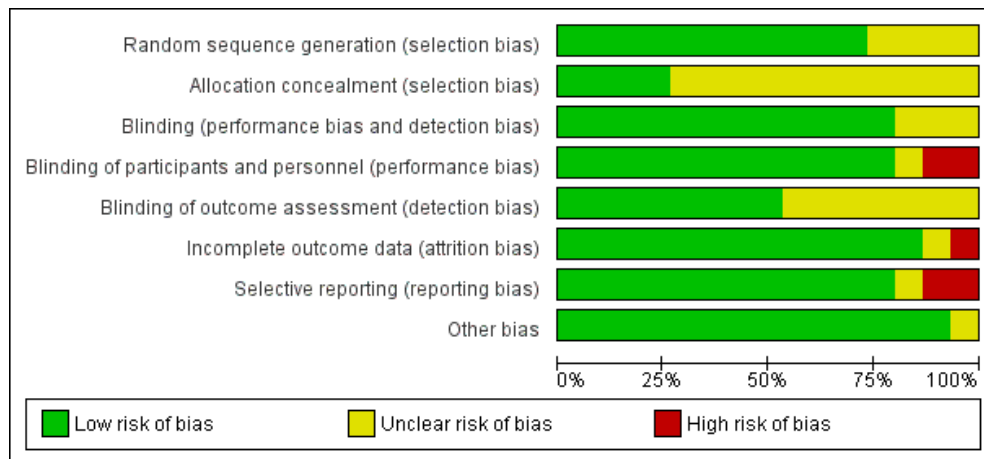
*Other bias*: Otros sesgos.

● *Low risk of bias*: Bajo riesgo de sesgo.

● *Unclear risk of bias*: Riesgo de sesgo poco claro.

● *High risk of bias*: Alto riesgo de sesgo.

Y la figura 7.3 representa el riesgo de sesgo en cada uno de los dominios evaluados de todos los estudios:



**Figura 7.3** Gráfico del riesgo de sesgo de todos los estudios incluidos (ver leyenda de la figura 7.2).

Según las figuras anteriores, puede observarse que existe un alto riesgo de sesgo relativo al cegamiento de participantes y personal, y a la notificación selectiva de resultados. La influencia de estos dos aspectos en los resultados se analiza en el análisis de sensibilidad (v. apartado 7.6).

## 7.3 METAANÁLISIS

En el siguiente apartado se muestran los diagramas de bosque obtenidos de los 64 MA realizados (22 de eficacia y 42 de tolerabilidad), incluyendo un breve comentario al respecto de cada uno de ellos.

En el siguiente capítulo se profundizará en el análisis de dichos resultados.

### 7.3.1 Metaanálisis de eficacia

Para el caso de los MA de eficacia, tal y como se comentó en el apartado 4.7.5.6, puede interpretarse el resultado del tamaño del efecto (SMD) siguiendo las pautas indicadas por Cohen (0.2 representa un efecto pequeño, 0.5 un efecto moderado y 0.8 un efecto grande).

Se consideró que los resultados son significativos en uno u otro sentido siempre que el intervalo de confianza del resultado no supere el valor de no efecto (valor 0 en el caso de la SMD).

Para la heterogeneidad, tal y como se explicó en el apartado 4.7.12, se han considerado los siguientes niveles del estadístico  $I^2$ : <50%: heterogeneidad no relevante, 50% a 80% heterogeneidad significativa y >80% heterogeneidad considerable.

A continuación se presentan los resultados de cada uno de los MA.

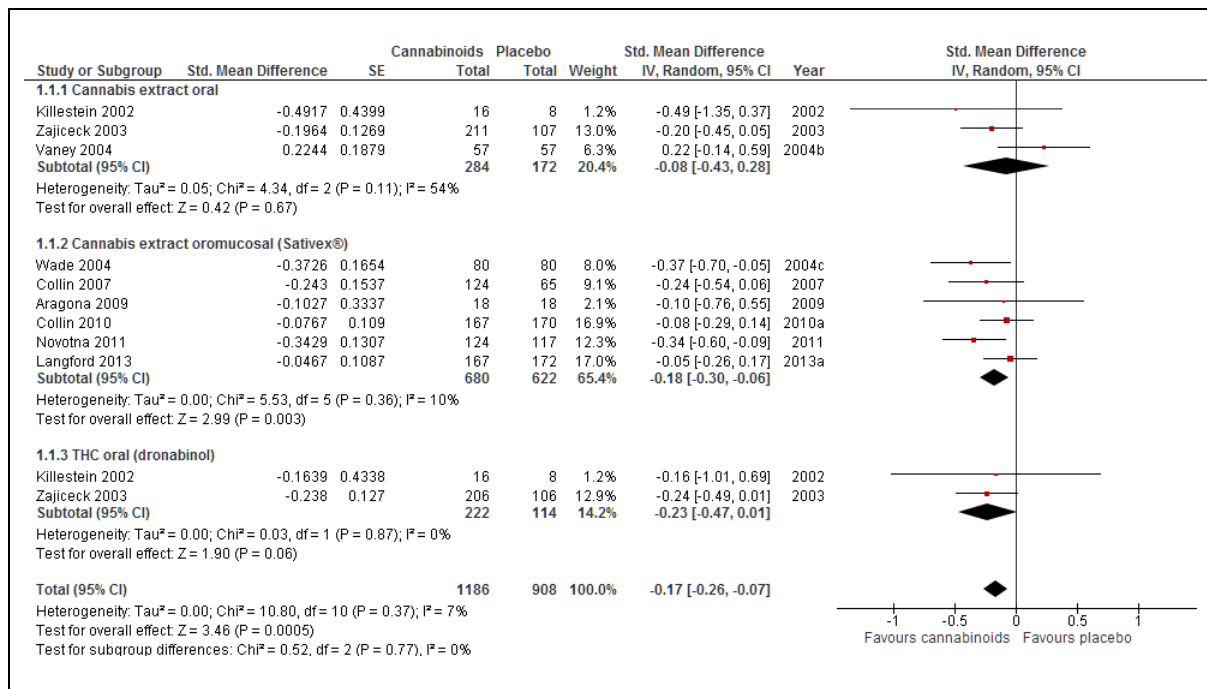


### 7.3.1.1 Eficacia: Espasticidad (global)

En el MA de esta variable se incluyen 9 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = -0.17, 95% CI [-0.26, -0.07]) con una reducción de la espasticidad. Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (SMD= -0.18, 95% CI [-0.30, -0.06]) con una reducción de la espasticidad.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

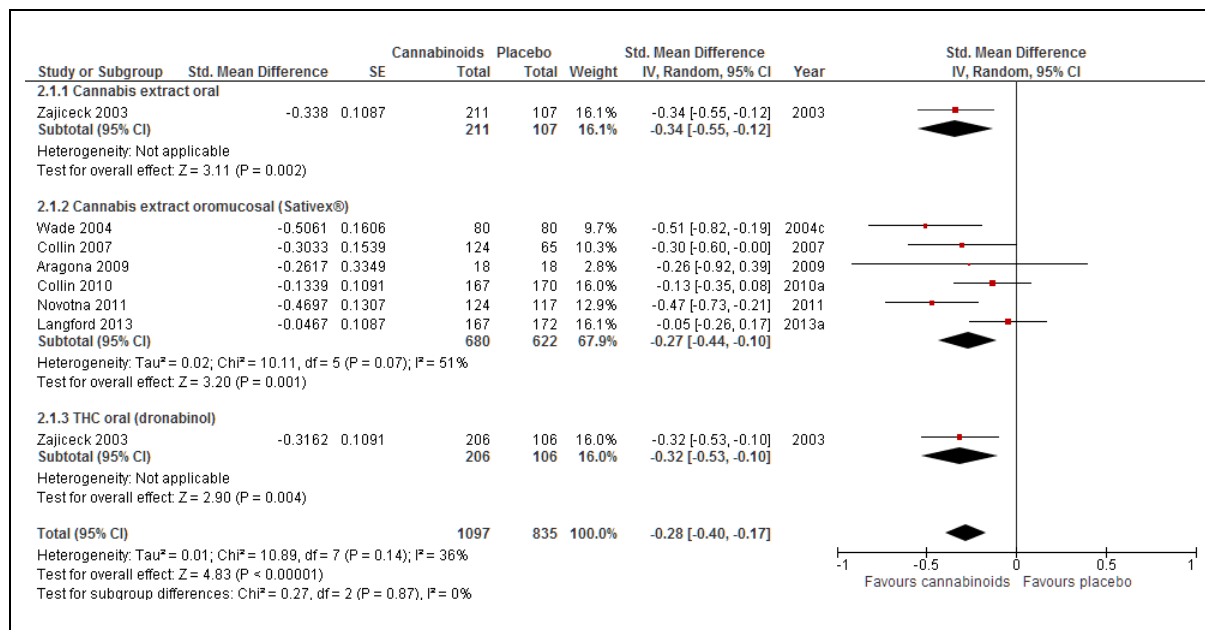


**7.3.1.2 Eficacia: Espasticidad (subjetiva)**

En el MA de esta variable se incluyen 6 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = -0.28, 95% CI [-0.40, -0.17]) con una reducción de la espasticidad. Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (SMD = -0.34, 95% CI [-0.55, -0.12]), entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.27, 95% CI [-0.44, -0.10]) y entre THC oral (dronabinol) y placebo (SMD = -0.32, 95% CI [-0.53, -0.10]) con una reducción de la espasticidad.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

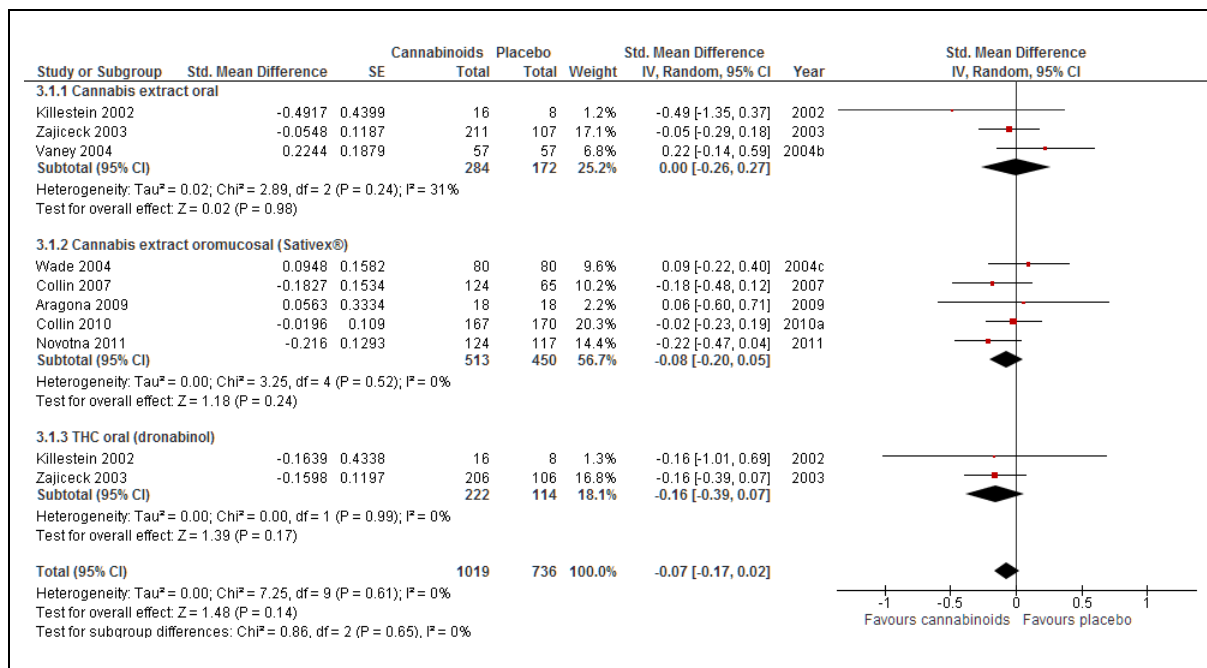


### 7.3.1.3 Eficacia: Espasticidad (Ashworth)

En el MA de esta variable se incluyen 8 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = -0.07, 95% CI [-0.17, 0.02]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

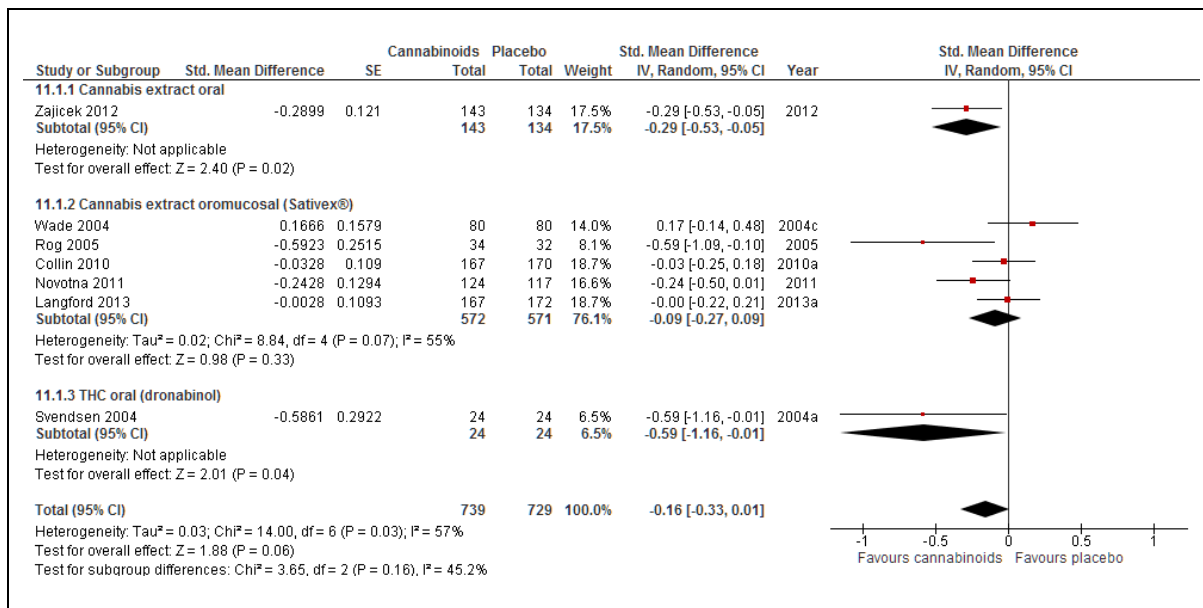


**7.3.1.4 Eficacia: Dolor**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (SMD = -0.29, 95% CI [-0.53, -0.05]) y entre THC y placebo (SMD = -0.59, 95% CI [-1.16, -0.01]) con una reducción del dolor.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos.

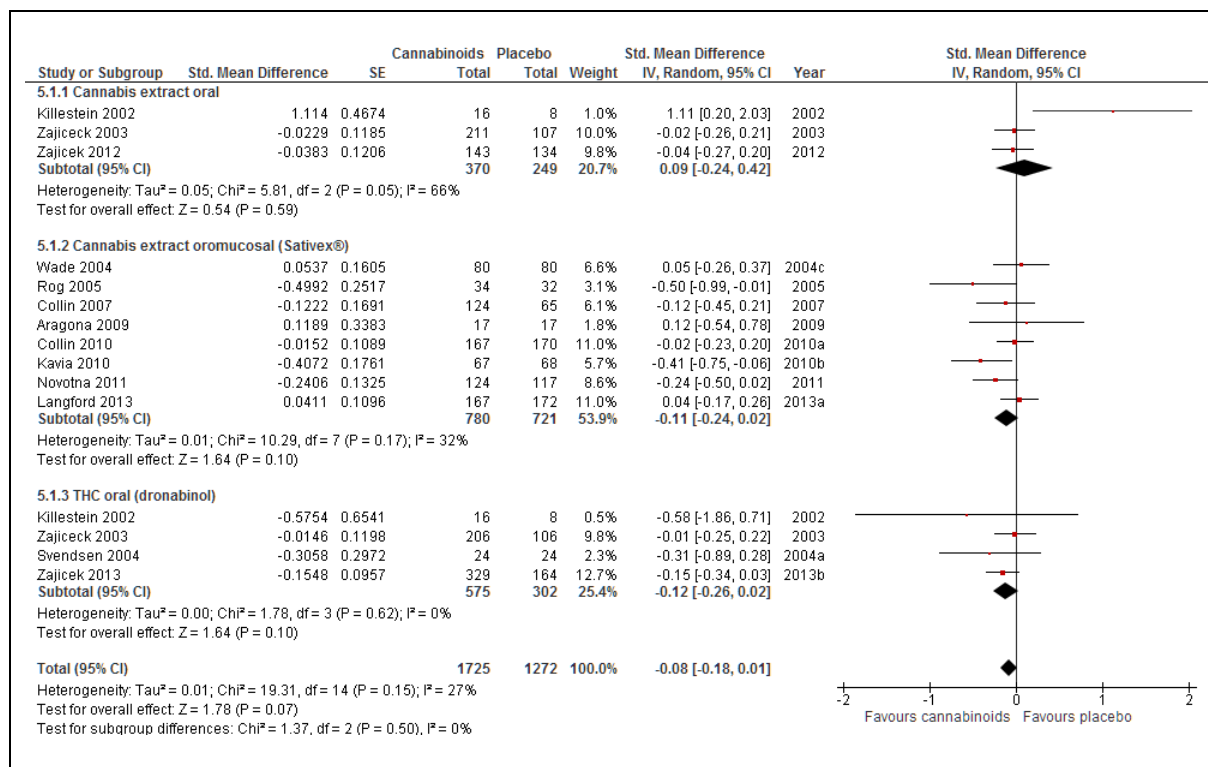


### 7.3.1.5 Eficacia: Calidad de vida

En el MA de esta variable se incluyen 13 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = -0.08, 95% CI [-0.18, 0.01]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo CE oral.

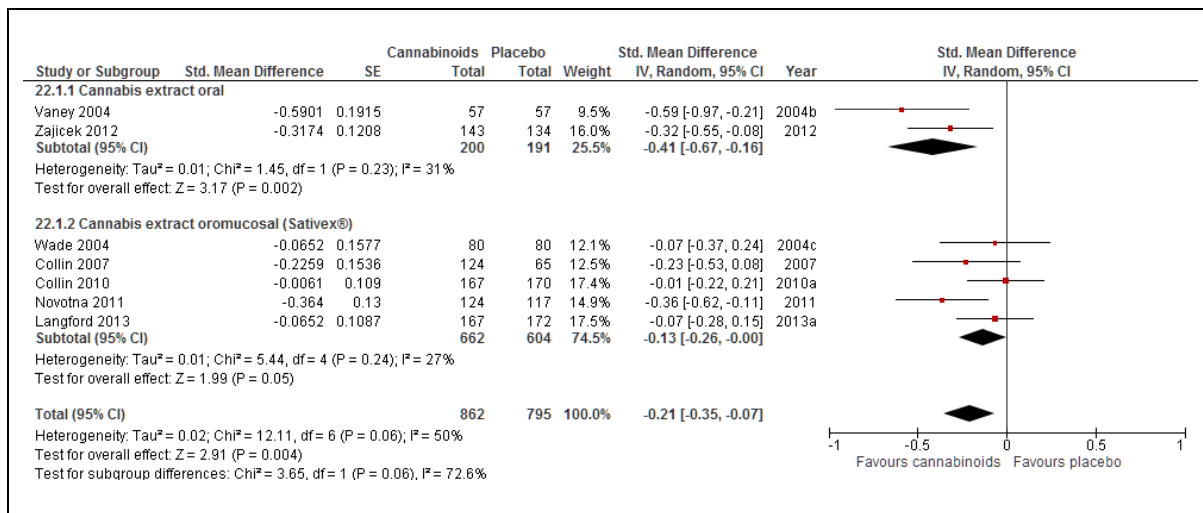


**7.3.1.6 Eficacia: Espasmos**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo, con una reducción de los espasmos (SMD = -0.21, 95% CI [-0.35, -0.07]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (SMD = -0.41, 95% CI [-0.67, -0.16]) y entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.13, 95% CI [-0.26, -0.00\*]) con una reducción de los espasmos.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad no relevante.



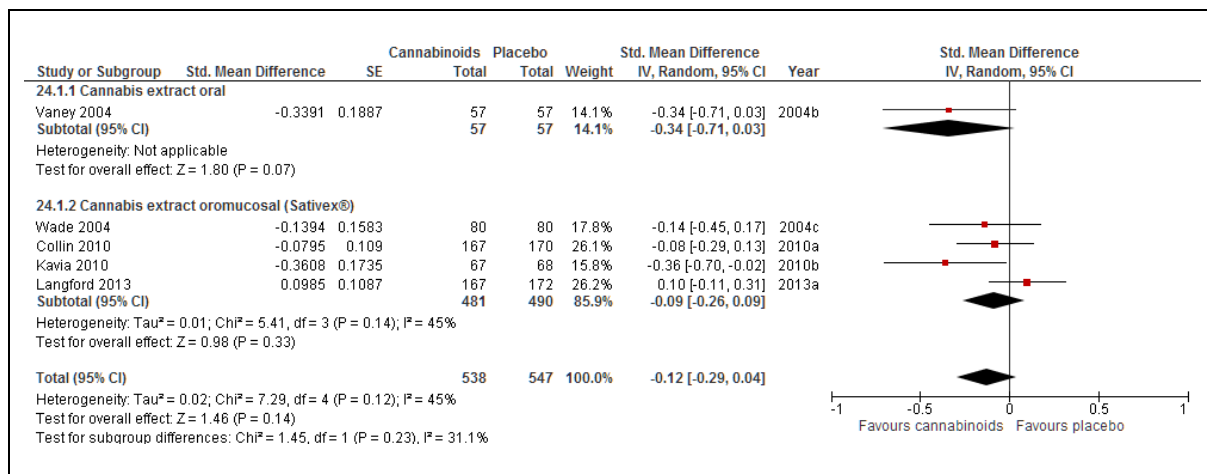
\*Valor exacto del límite superior del CI = -0.002

### 7.3.1.7 Eficacia: Alteraciones urinarias

En el MA de esta variable se incluyen 5 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = -0.12, 95% CI [-0.29, 0.04]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

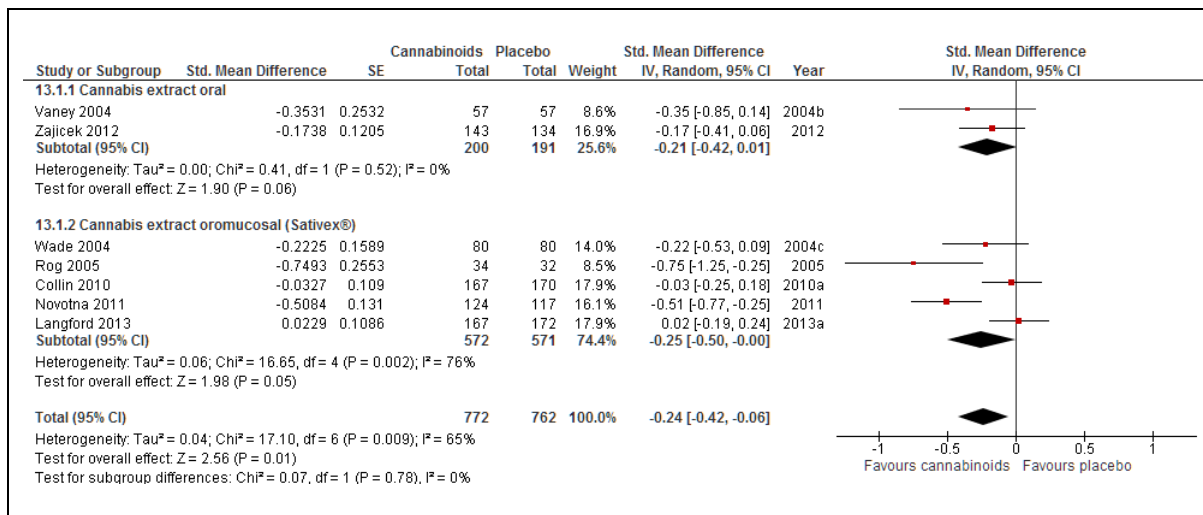


**7.3.1.8 Eficacia: Alteraciones del sueño**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo, con una reducción de las alteraciones del sueño (SMD = -0.24, 95% CI [-0.42, -0.06]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.25, 95% CI [-0.50, -0.00]) con una reducción de las alteraciones del sueño.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos.



\*Valor exacto del límite superior del CI = -0.002

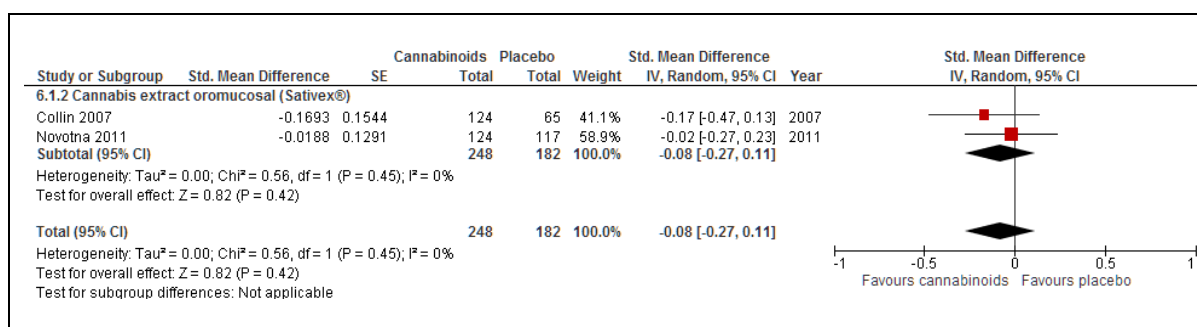


### 7.3.1.9 Eficacia: Motricidad (global-MI)

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = -0.08, 95% CI [-0.27, 0.11]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

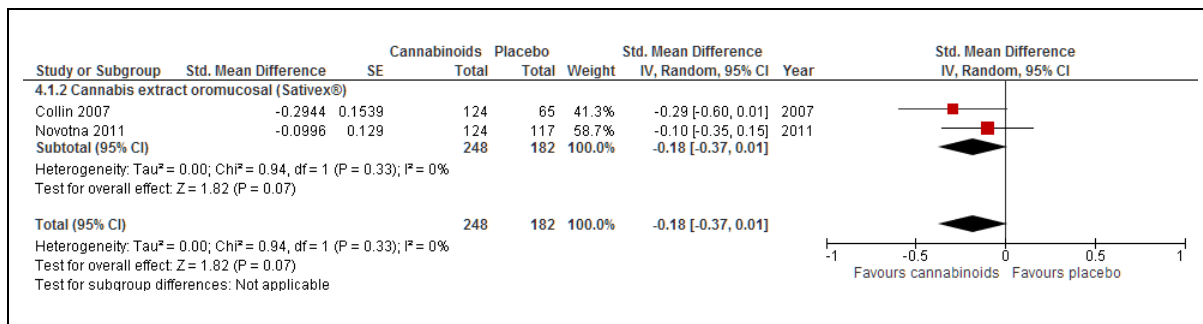


**7.3.1.10 Eficacia: Motricidad de las piernas (MI)**

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = -0.18, 95% CI [-0.37, 0.01]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

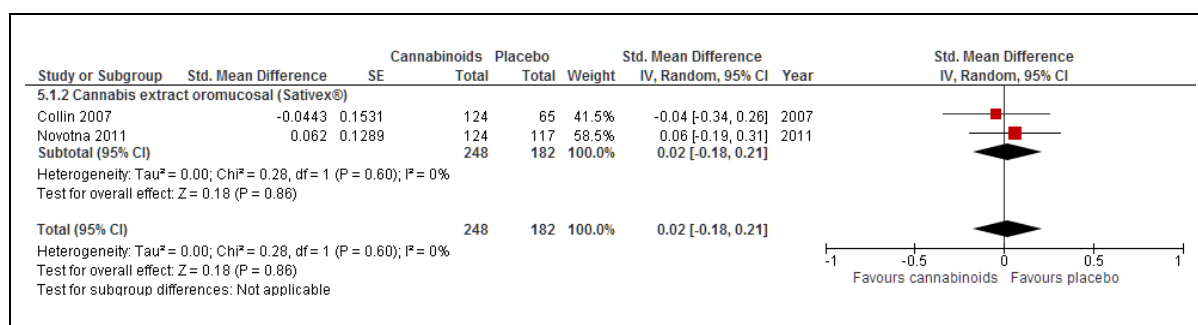


### 7.3.1.11 Eficacia: Motricidad de brazos (MI)

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = 0.02, 95% CI [-0.18, 0.21]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

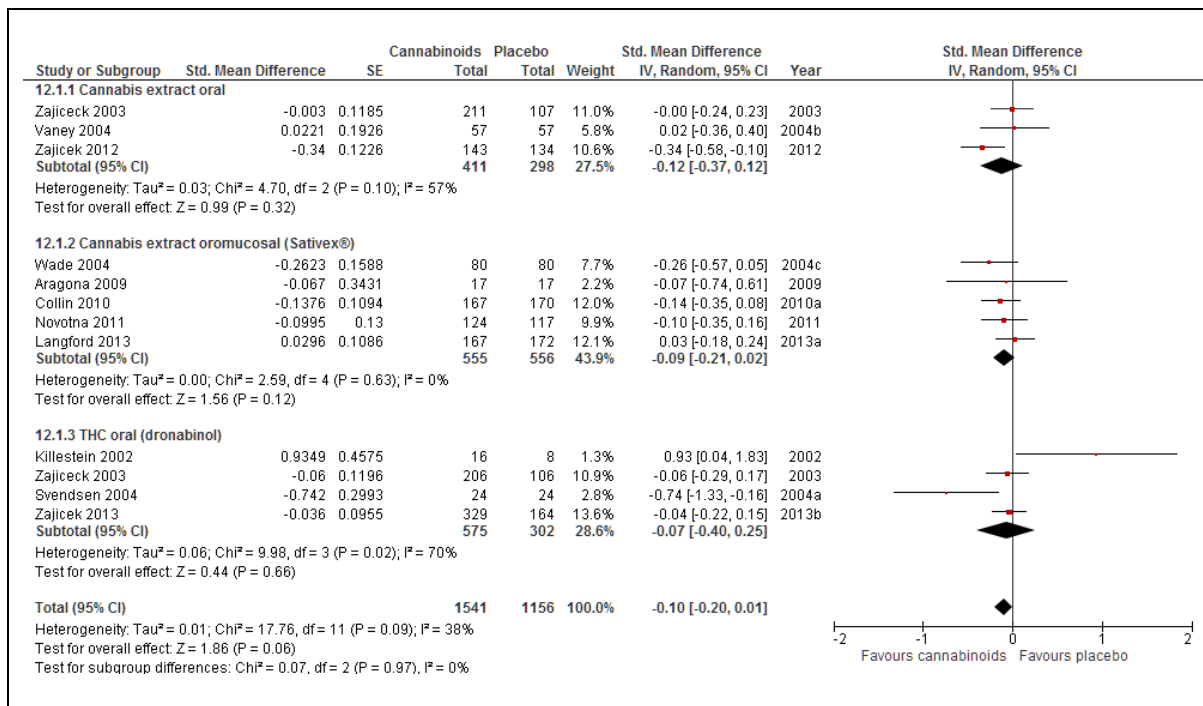


**7.3.1.12 Eficacia: Movilidad global**

En el MA de esta variable se incluyen 11 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = -0.10, 95% CI [-0.20, 0.01]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para los grupos CE oral y THC.

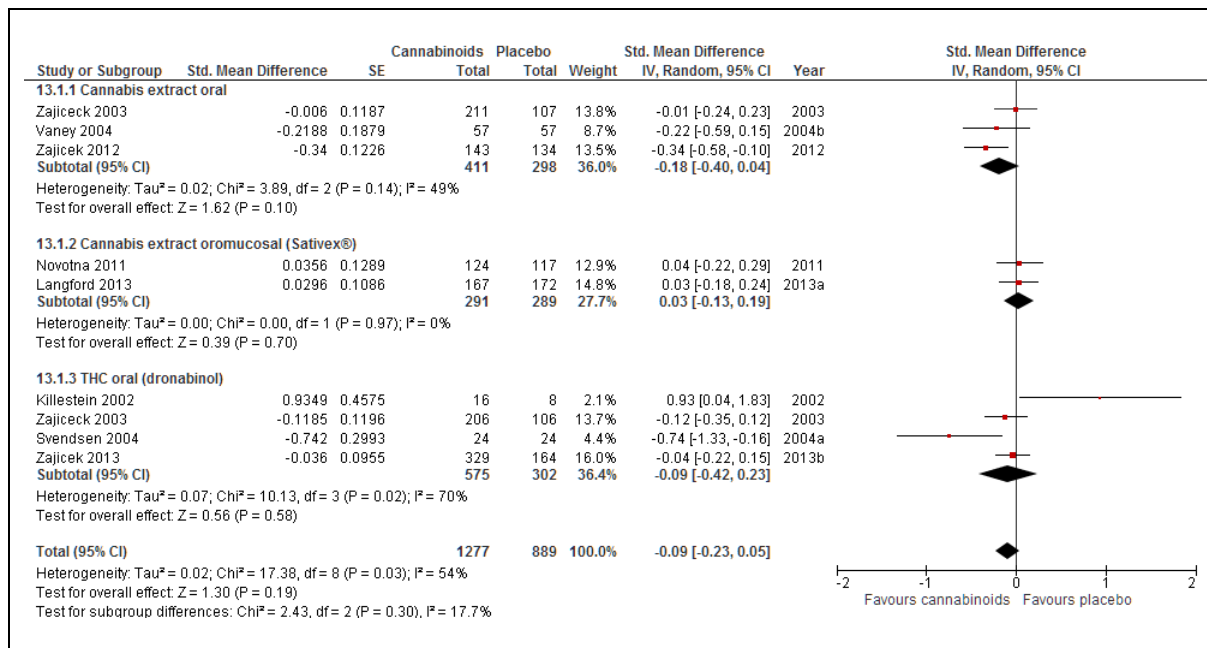


### 7.3.1.13 Eficacia: Movilidad corporal

En el MA de esta variable se incluyen 8 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = -0.09, 95% CI [-0.23, 0.05]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para los grupos CE oral y THC.

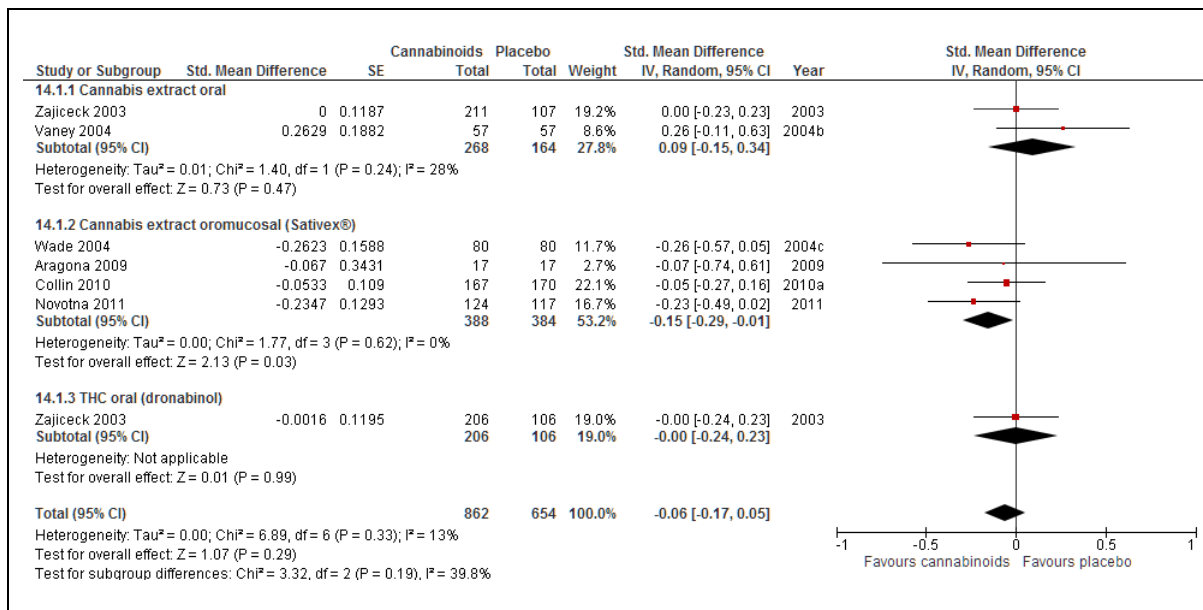


**7.3.1.14 Eficacia: Trastorno de la marcha**

En el MA de esta variable se incluyen 6 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre los tratamientos y el placebo (SMD = -0.06, 95% CI [-0.17, 0.05]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.15, 95% CI [-0.29, -0.01]) con una reducción del trastorno de la marcha.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

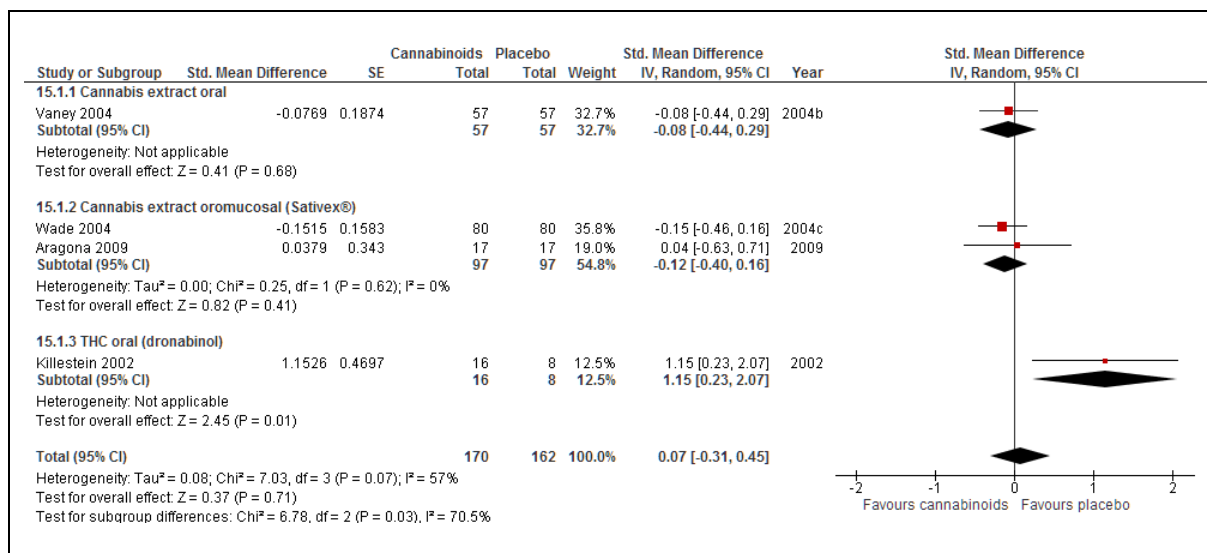


### 7.3.1.15 Eficacia: Destreza (9-HPT)

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre los tratamientos y el placebo (SMD = 0.07, 95% CI [-0.31, 0.45]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre THC y placebo (SMD = 1.15, 95% CI [0.23, 2.07]) con un empeoramiento de la destreza.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad no relevante.

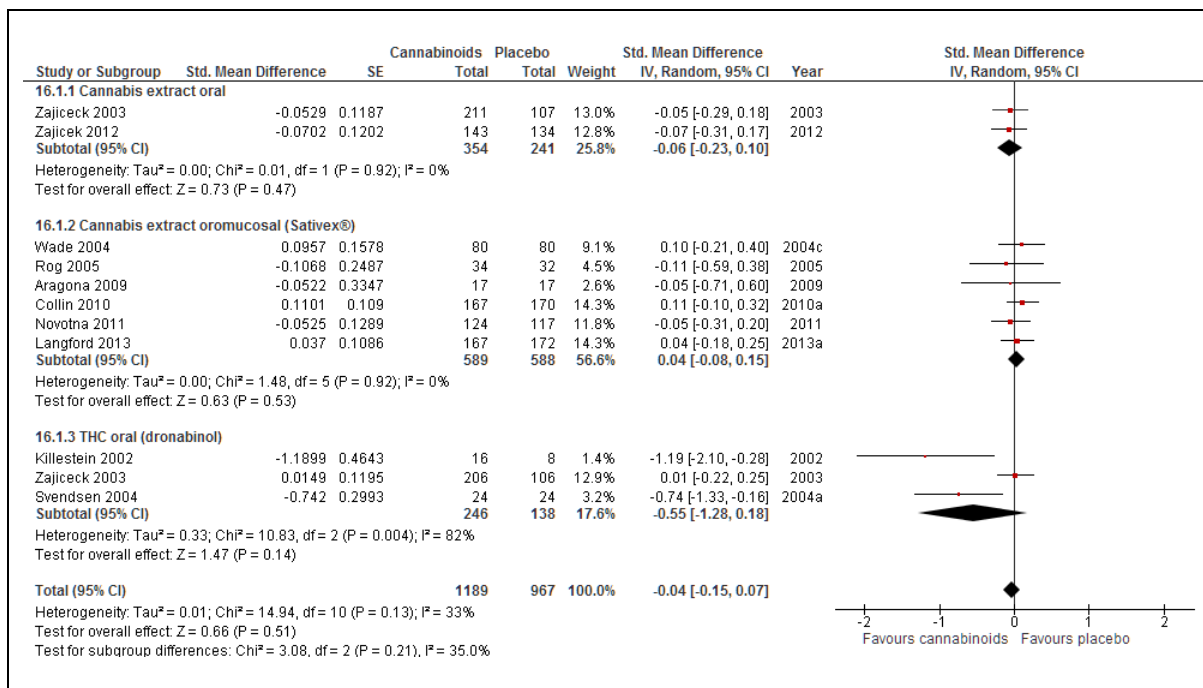


**7.3.1.16 Eficacia: Alteraciones psiquiátricas/psicológicas**

En el MA de esta variable se incluyen 10 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = -0.04, 95% CI [-0.15, 0.07]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad considerable para el grupo THC.



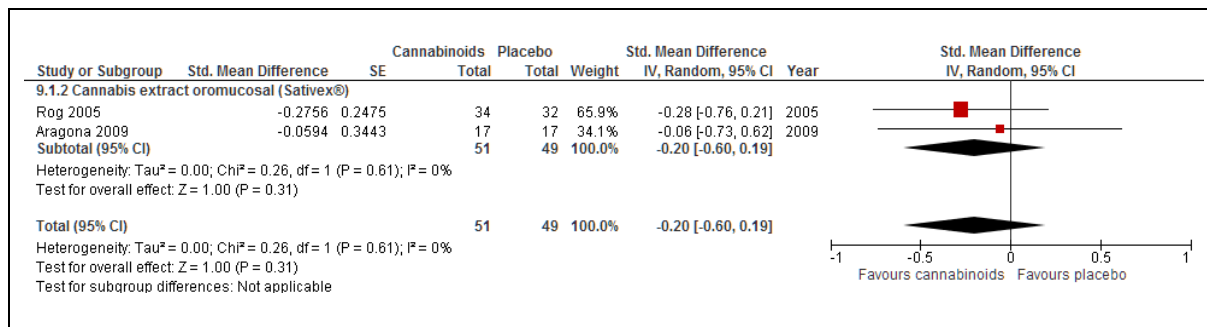


### 7.3.1.17 Eficacia: Ansiedad

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = -0.20, 95% CI [-0.60, 0.19]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

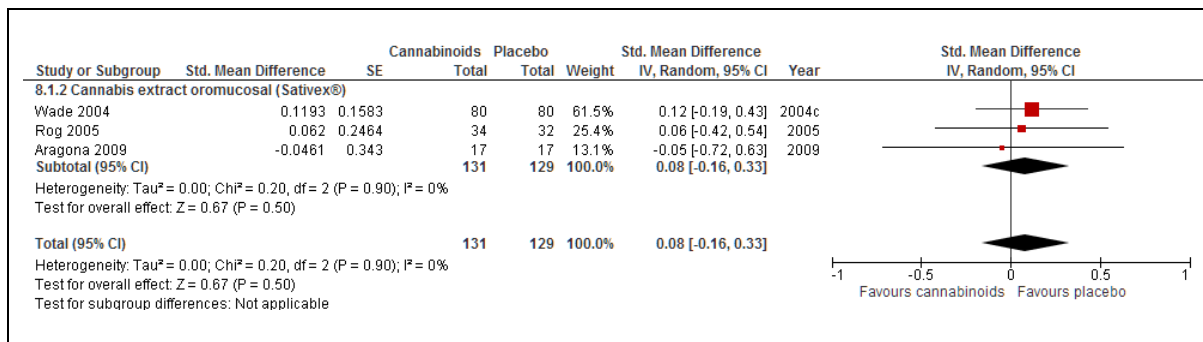


**7.3.1.18 Eficacia: Depresión**

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (SMD = 0.08, 95% CI [-0.16, 0.33]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

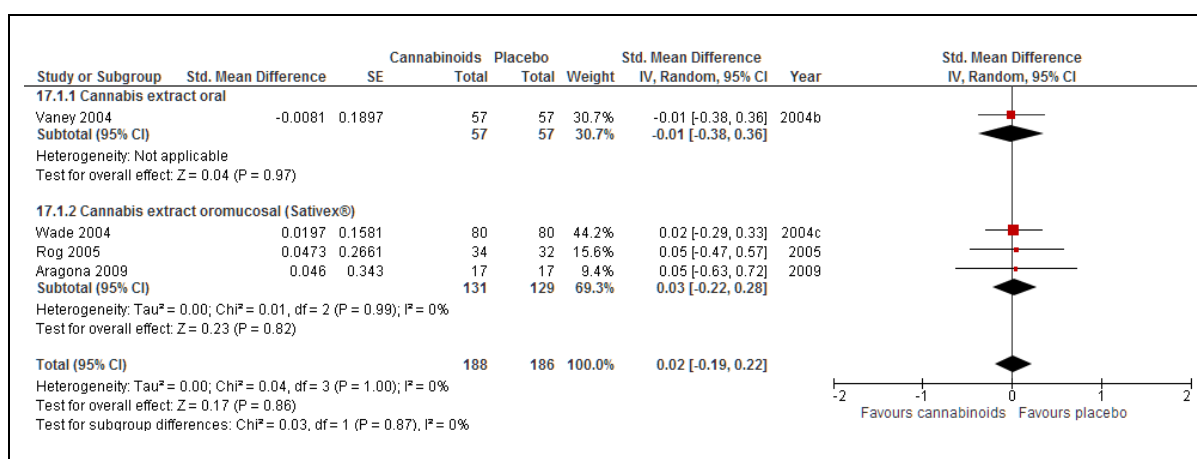


### 7.3.1.19 Eficacia: Alteraciones cognitivas

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = 0.02, 95% CI [-0.19, 0.22]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

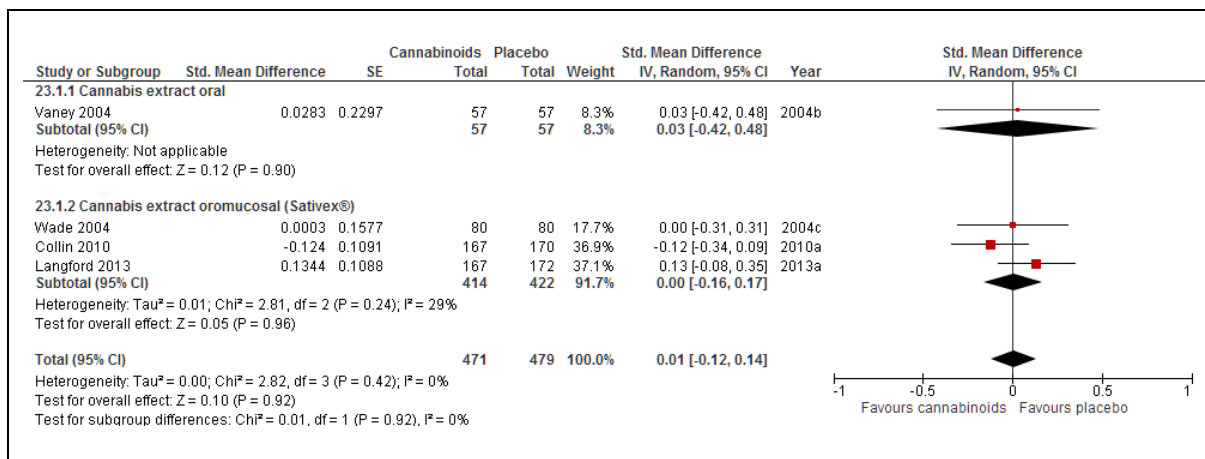


**7.3.1.20 Eficacia: Temblor**

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = 0.01, 95% CI [-0.12, 0.14]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

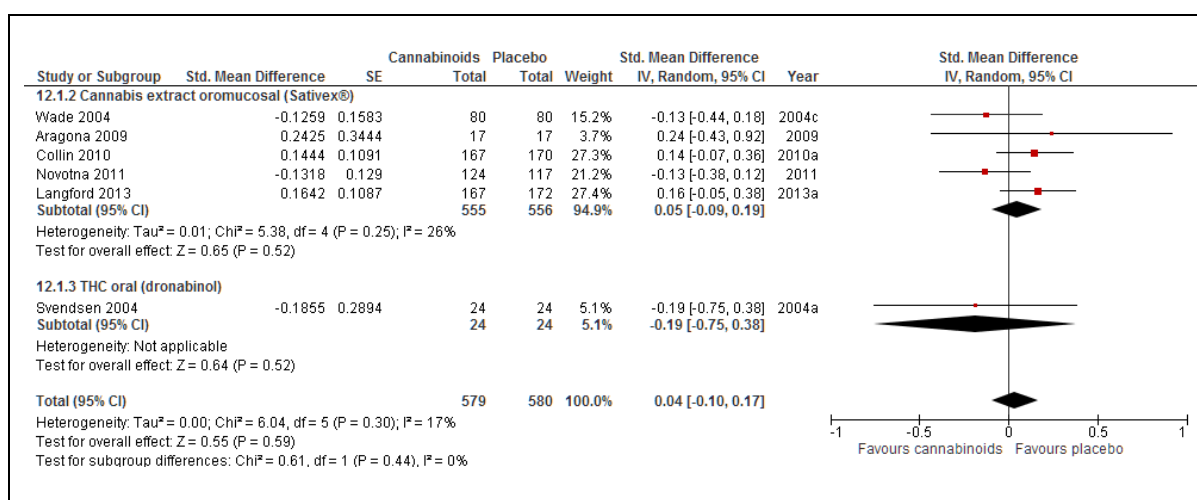


### 7.3.1.21 Eficacia: Fatiga

En el MA de esta variable se incluyen 6 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ni para los grupos individuales ni para los cannabinoides como grupo (SMD = 0.04, 95% CI [-0.10, 0.17]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

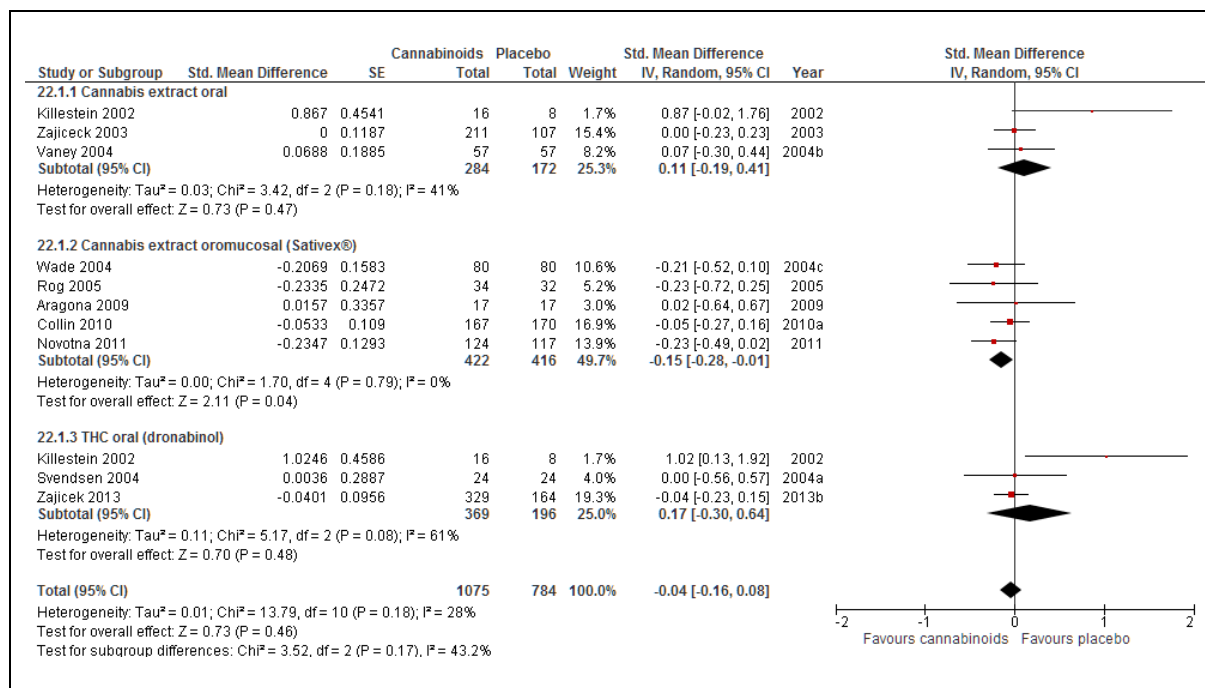


**7.3.1.22 Eficacia: Función corporal y estructura/Actividad**

En el MA de esta variable se incluyen 10 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre los tratamientos y el placebo (SMD = -0.04, 95% CI [-0.16, 0.08]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.15, 95% CI [-0.28, -0.01]) con una mejora de la función corporal y estructura/actividad.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo THC.



### 7.3.2 Metaanálisis de tolerabilidad

Además de los MA realizados, también se calculó el porcentaje de eventos adversos (tabla 7.4). Se presentaron más eventos adversos tanto en los cannabinoides como grupo (proporción 70/30) como de forma individual (73/27 en CE oral, 66/34 en CE oromucoso (Sativex®) y 72/28 en THC oral (dronabinol)). Los eventos adversos más frecuentes en los cannabinoides como grupo fueron: mareo/vértigo, palpitaciones, somnolencia, cefalea, sequedad de boca, espasmos y fatiga.

En cuanto a la severidad de los eventos adversos, los estudios no proporcionaron datos suficientes para analizarlos de forma fiable. Tan solo 4 estudios reportaron estos datos, y estos no estaban completos. De los datos disponibles se pueden extraer los siguientes porcentajes: 61% leves, 27% moderados y 12% severos en el caso de tratamiento con cannabinoides como grupo; y. 69% leves, 22% moderados y 9% severos en el caso de la intervención con placebo.

Para el caso de los MA de tolerabilidad, se consideró que los resultados son significativos en uno u otro sentido siempre que el intervalo de confianza del resultado no supere el valor de no efecto (valor 1 en el caso del rr).

Para la heterogeneidad, como anteriormente, se han considerado los siguientes niveles del estadístico  $I^2$ : <50%: heterogeneidad no relevante, 50%-80%, heterogeneidad significativa y >80% heterogeneidad considerable.

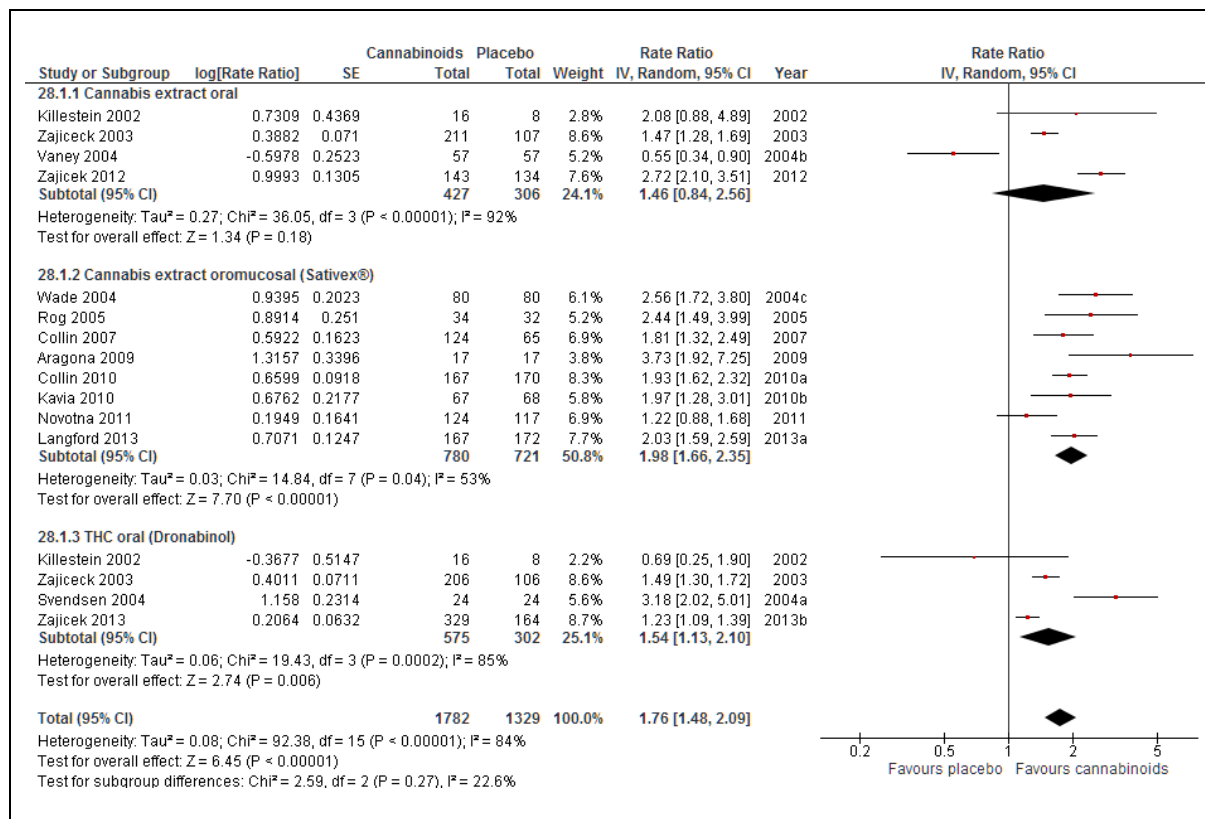
A continuación se presentan los resultados de cada uno de los MA.

**7.3.2.1 Tolerabilidad: Todos los eventos adversos**

En el MA de esta variable se incluyen 14 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer eventos adversos (rr = 1.76, 95% CI [1.48, 2.09]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (rr = 1.98, 95% CI [1.66, 2.35]) y entre THC y placebo (rr = 1.54, 95% CI [1.13, 2.10]) con un aumento del riesgo de padecer eventos adversos.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad considerable entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo CE oromucoso y considerable para CE oral y THC.



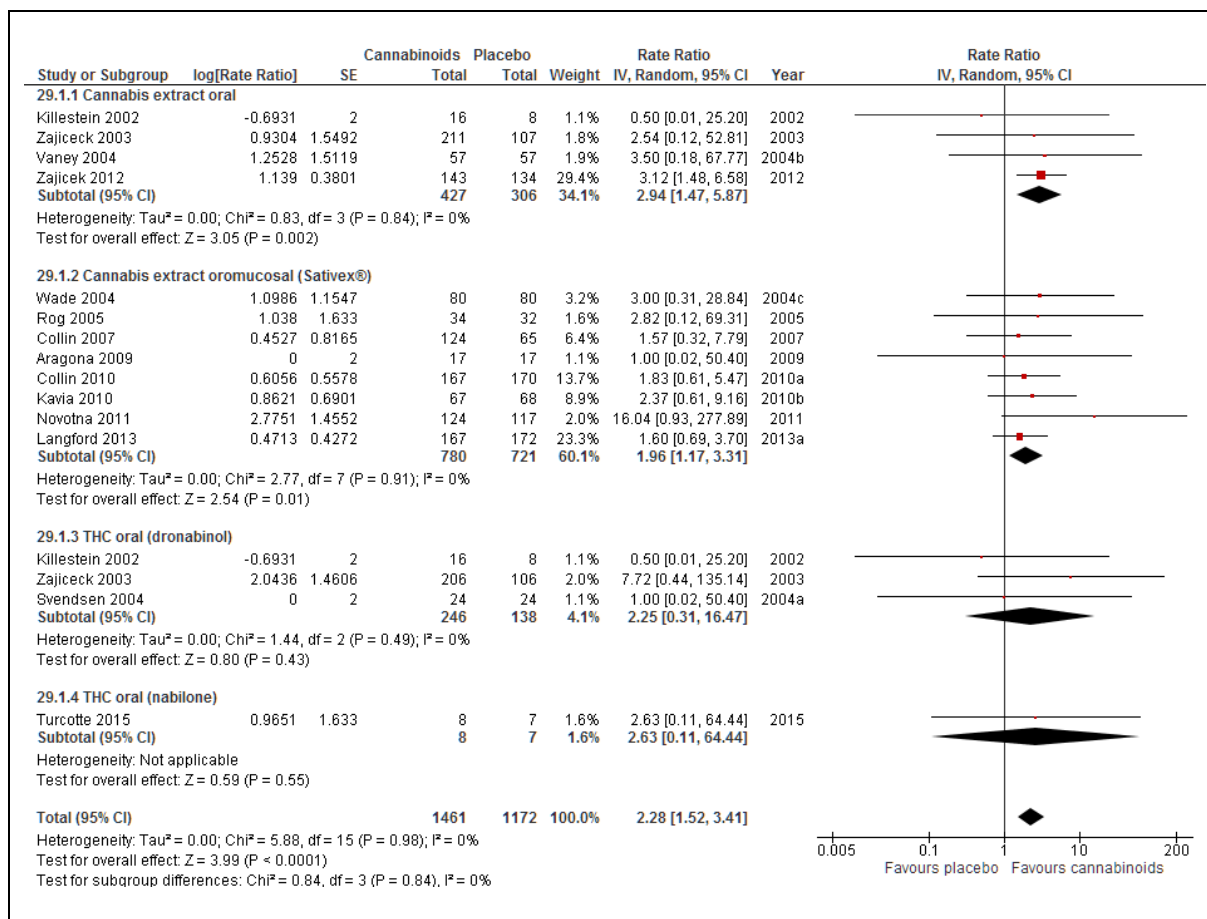


### 7.3.2.2 Tolerabilidad: Abandonos por eventos adversos

En el metaanálisis de esta variable se incluyen 14 estudios que pertenecen a cuatro tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol) y THC oral (nabilona)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de abandono por eventos adversos ( $rr = 2.28$ , 95% CI [1.52, 3.41]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo ( $rr = 2.94$ , 95% CI [1.47, 5.87]) y entre CE oromucoso y placebo ( $rr = 1.96$ , 95% CI [1.17, 3.31]) con un aumento del riesgo de abandono por eventos adversos.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

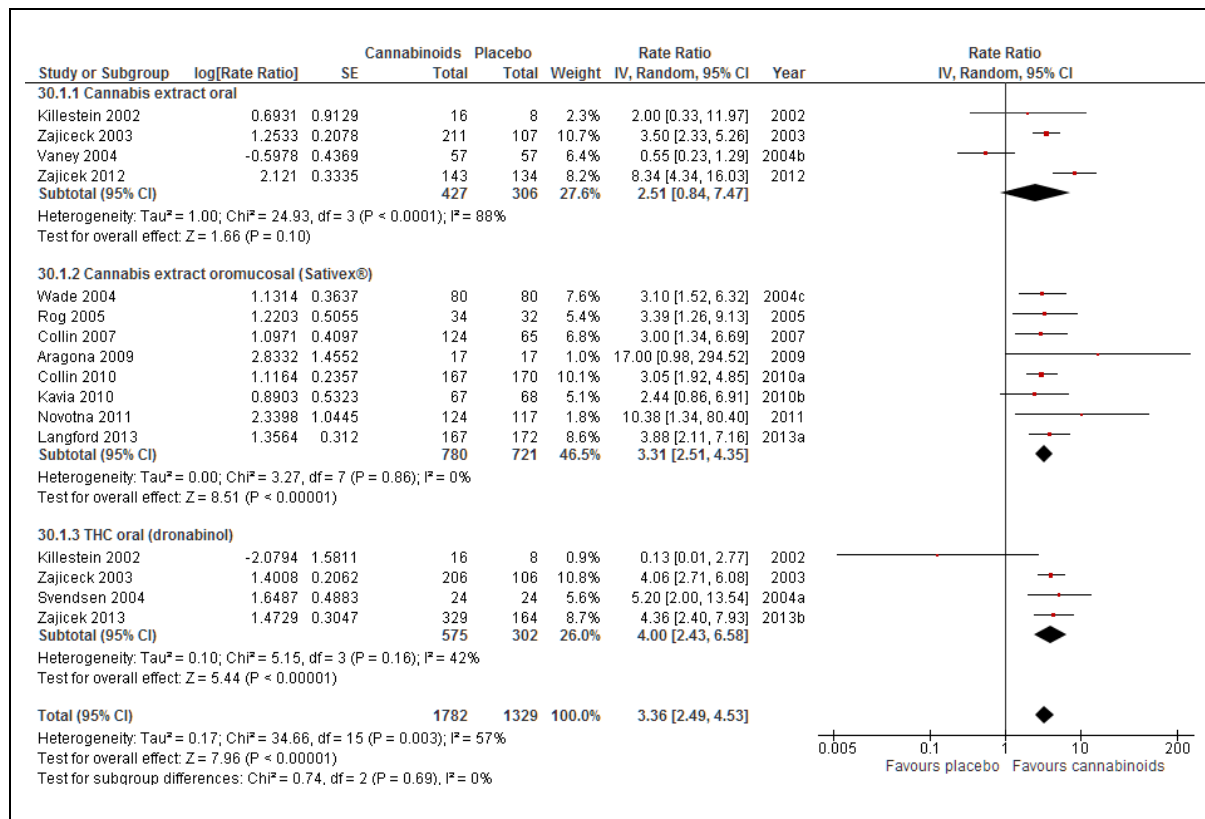


7.3.2.3 Tolerabilidad: Mareo/Vértigo

En el MA de esta variable se incluyen 14 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer mareo/vértigo (rr = 3.36, 95% CI [2.49, 4.53]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (rr = 3.31, 95% CI [2.51, 4.35]) y entre THC y placebo (rr = 4.00, 95% CI [2.43, 6.58]) con un aumento del riesgo de padecer vértigo.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad considerable para el grupo CE oral.

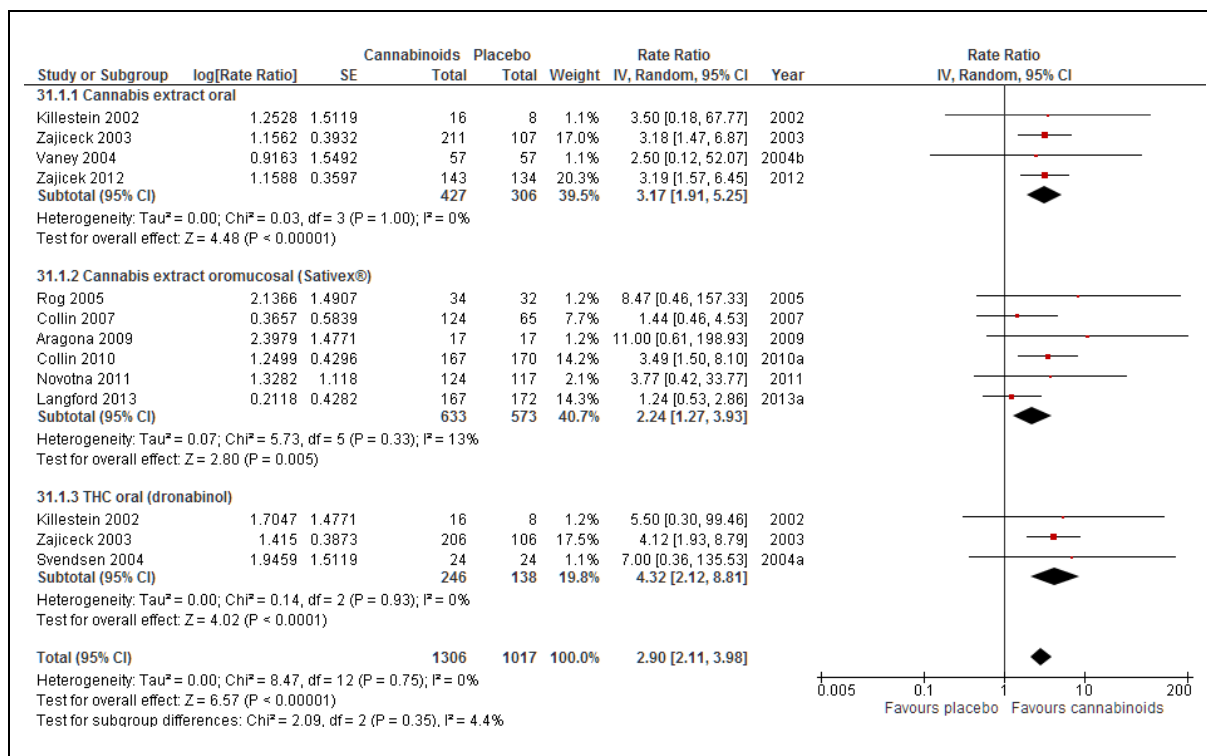


### 7.3.2.4 Tolerabilidad: Sequedad de boca

En el MA de esta variable se incluyen 11 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer sequedad de boca (rr = 2.90, 95% CI [2.11, 3.98]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (rr = 3.17 95% CI [1.91, 5.25]), entre CE oromucoso y placebo (rr = 2.24, 95% CI [1.27, 3.93]) y entre THC y placebo (rr = 4.32, 95% CI [2.12, 8.81]) con un aumento del riesgo de padecer sequedad de boca.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

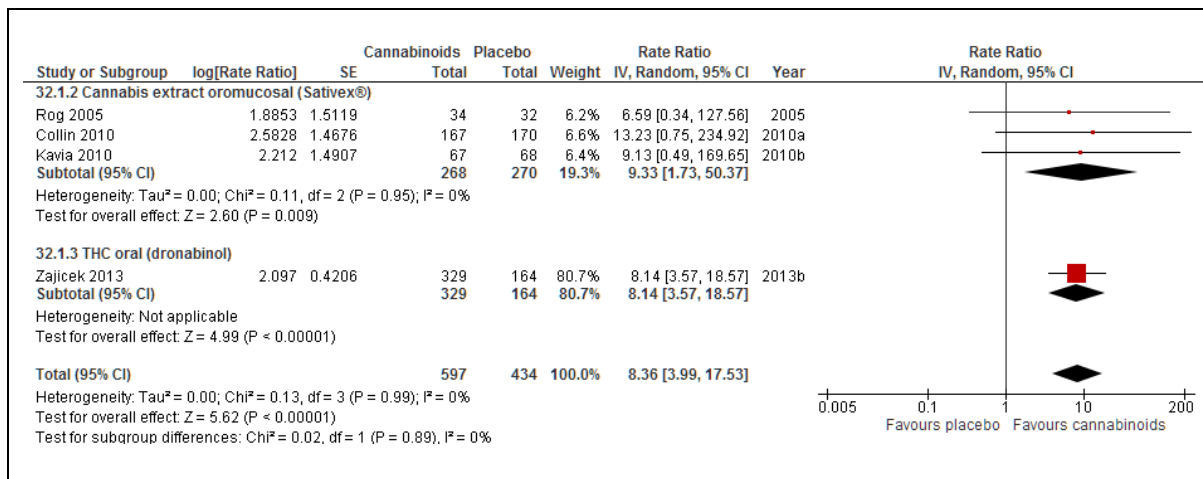


**7.3.2.5 Tolerabilidad: Disociación**

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de disociación (rr = 8.36, 95% CI [3.99, 17.53]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (rr = 9.33, 95% CI [1.73, 50.37]) y entre THC y placebo (rr = 8.14, 95% CI [3.57, 18.57]) con un aumento del riesgo de padecer disociación.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

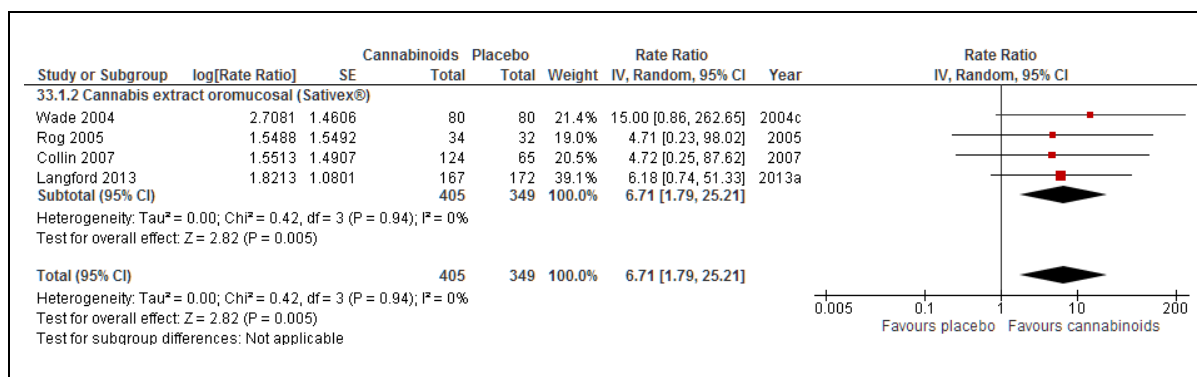


### 7.3.2.6 Tolerabilidad: Alteración de la atención

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides incrementan el riesgo de padecer trastorno de atención ( $rr = 6.71$ , 95% CI [1.79, 25.21]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

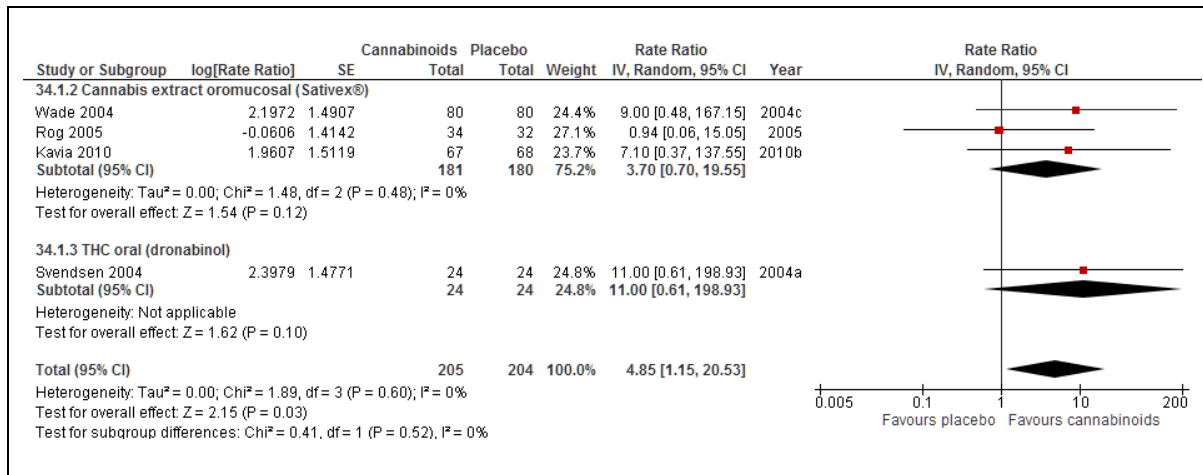


**7.3.2.7 Tolerabilidad: Sensación de borrachera**

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer sensación de borrachera (rr = 4.85, 95% CI [1.15, 20.53]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

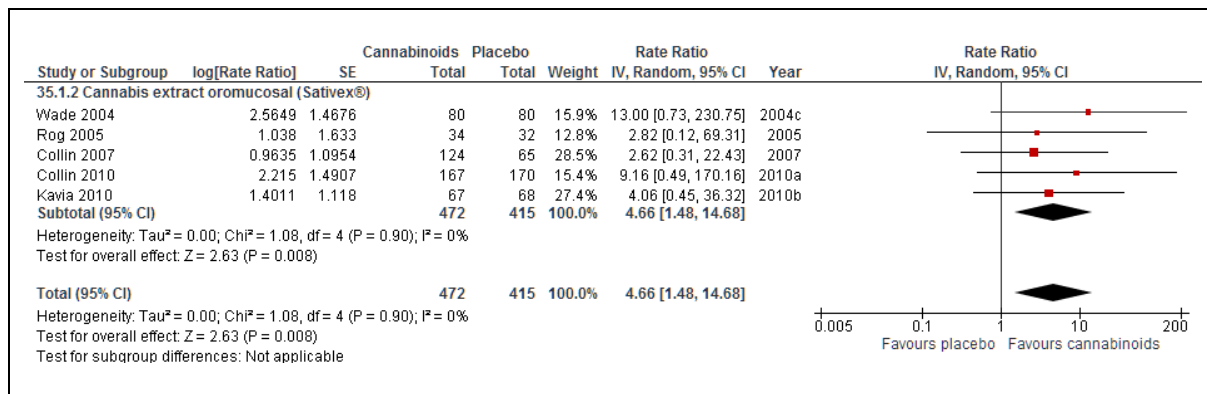


### 7.3.2.8 Tolerabilidad: Desorientación

En el MA de esta variable se incluyen 5 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides incrementan el riesgo de padecer desorientación (rr = 4.66, 95% CI [1.48, 14.68]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

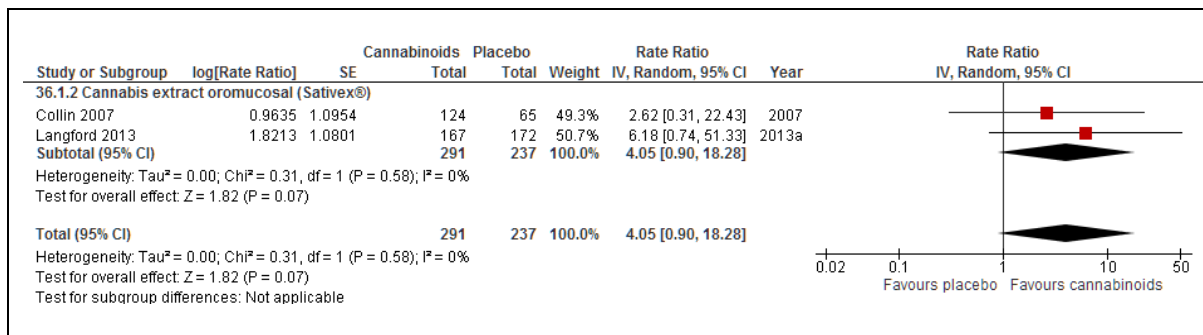


**7.3.2.9 Tolerabilidad: Disgeusia**

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 4.05, 95% CI [0.90, 18.28]).

La heterogeneidad muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.



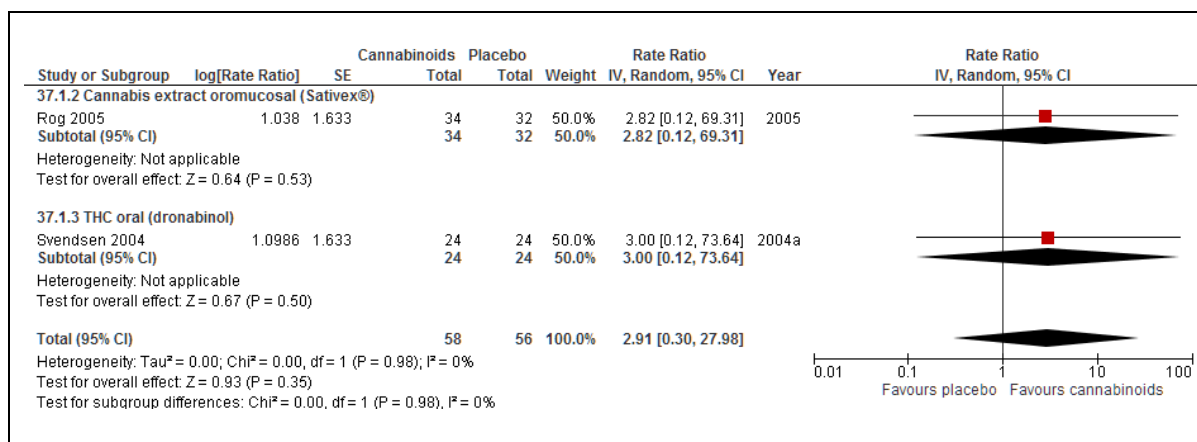


### 7.3.2.10 Tolerabilidad: Trastornos del habla

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ( $rr = 2.91$ , 95% CI [0.30, 27.98]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

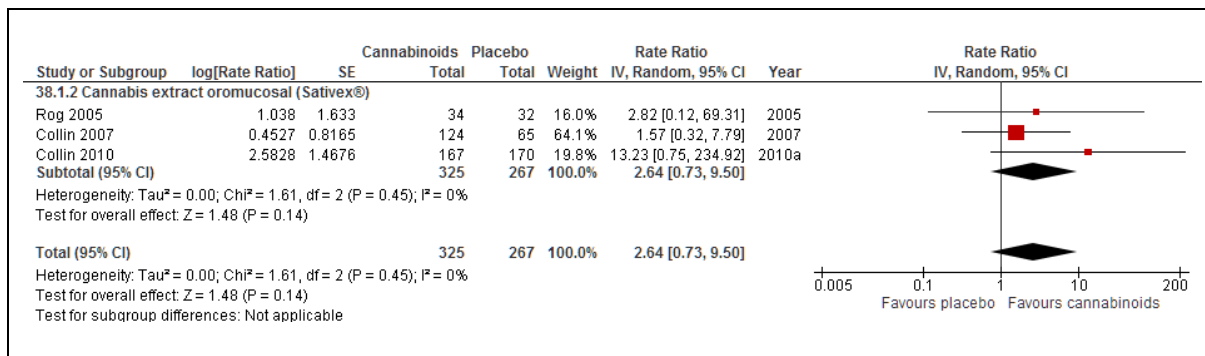


**7.3.2.11 Tolerabilidad: Confusión**

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 2.64, 95% CI [0.73, 9.50]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

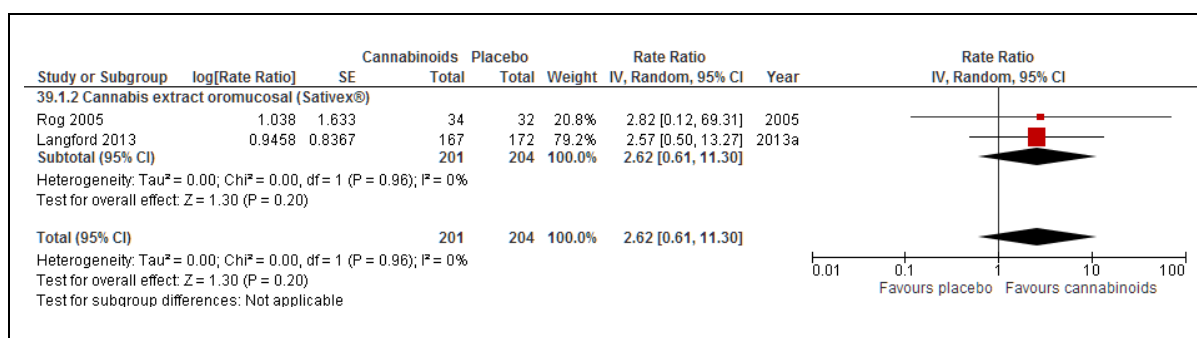


### 7.3.2.12 Tolerabilidad: Sensación de anormalidad

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 2.62, 95% CI [0.61, 11.30]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

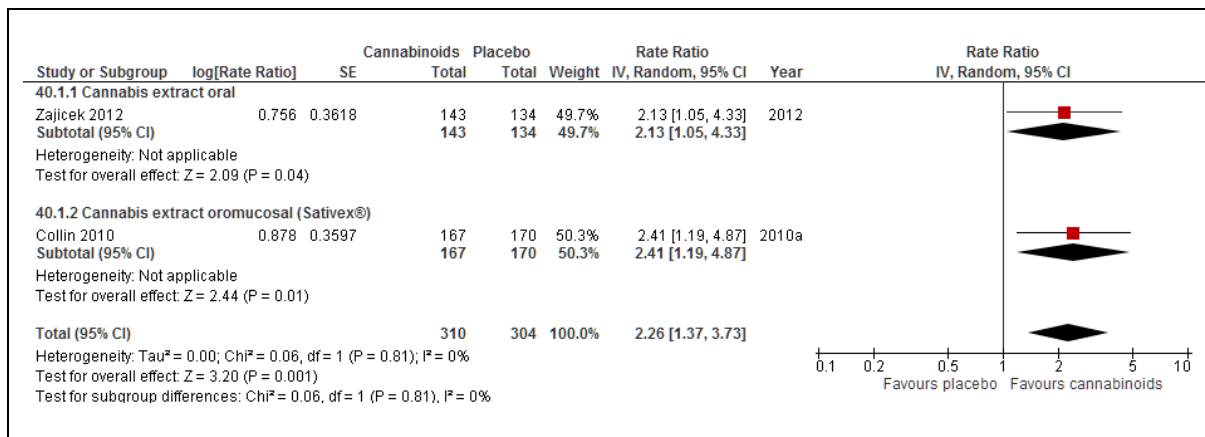


**7.3.2.13 Tolerabilidad: Astenia**

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral y CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer astenia (rr = 2.26, 95% CI [1.37, 3.73]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (rr = 2.13, 95% CI [1.05, 4.33]) y entre CE oromucoso y placebo (rr = 2.41, 95% CI [1.19, 4.87]) con un aumento del riesgo de padecer astenia.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

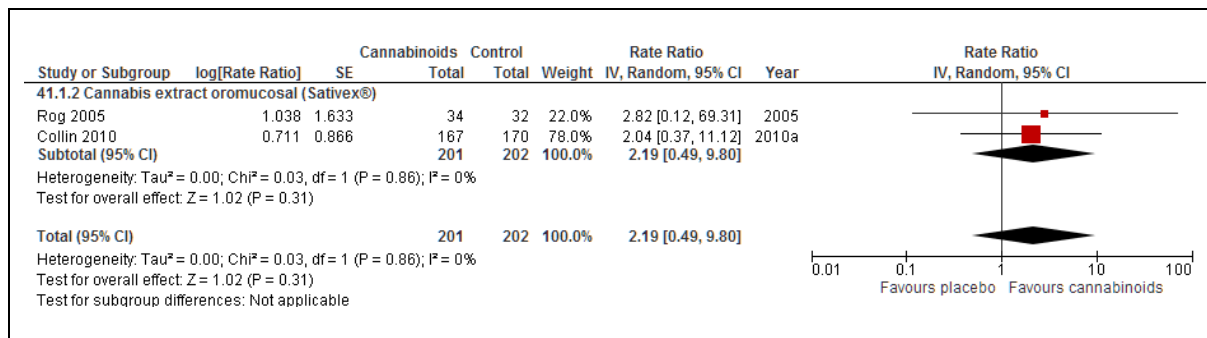


### 7.3.2.14 Tolerabilidad: Alucinaciones

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 2.19, 95% CI [0.49, 9.80]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

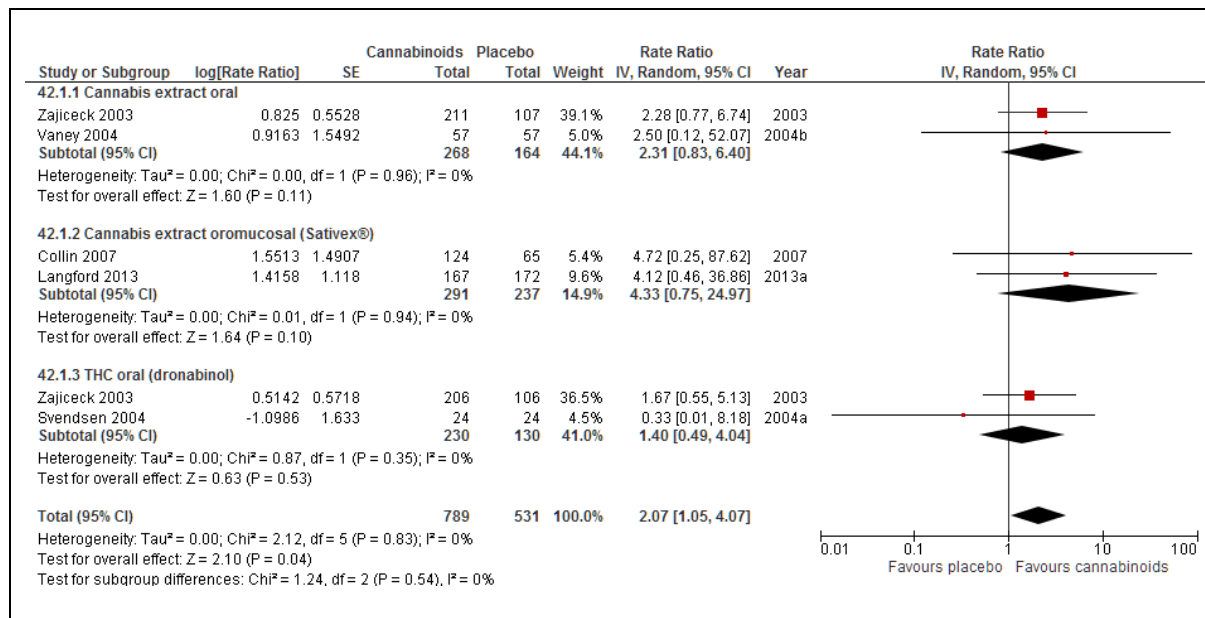


**7.3.2.15 Tolerabilidad: Trastornos de visión**

En el MA de esta variable se incluyen 5 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer trastornos de visión (rr = 2.07, 95% CI [1.05, 4.07]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

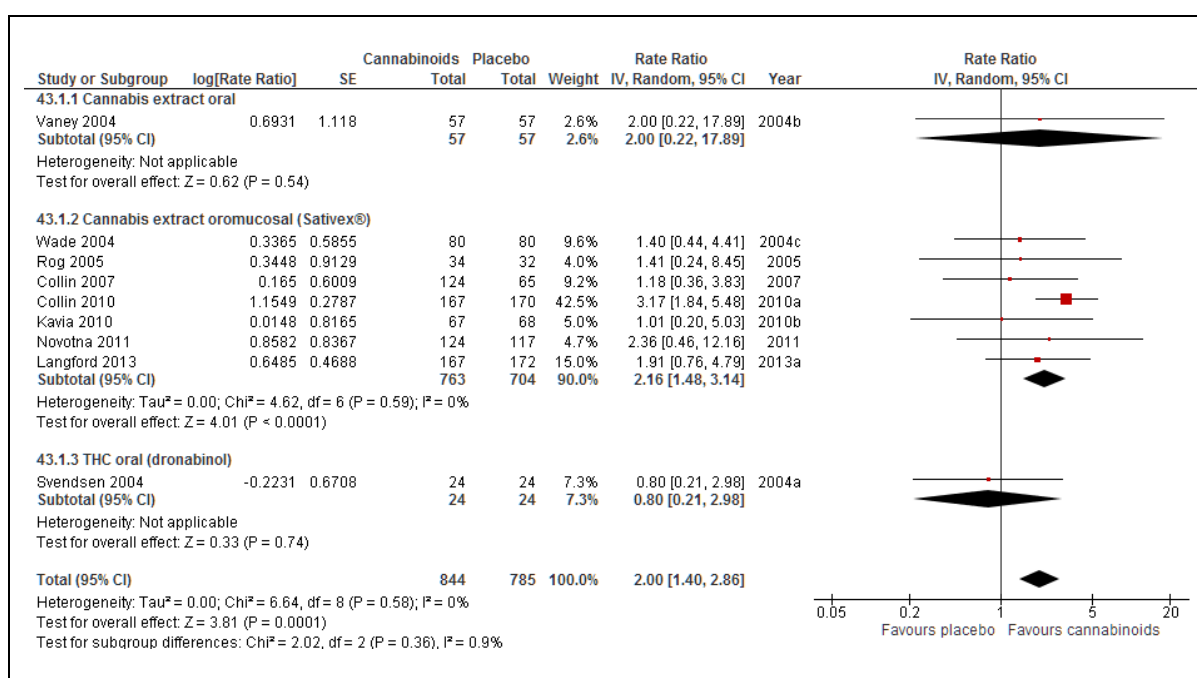


### 7.3.2.16 Tolerabilidad: Náuseas

En el MA de esta variable se incluyen 9 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer náuseas ( $rr = 2.00$ , 95% CI [1.40, 2.86]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo ( $rr = 2.16$ , 95% CI [1.48, 3.14]) con un aumento del riesgo de padecer náuseas.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

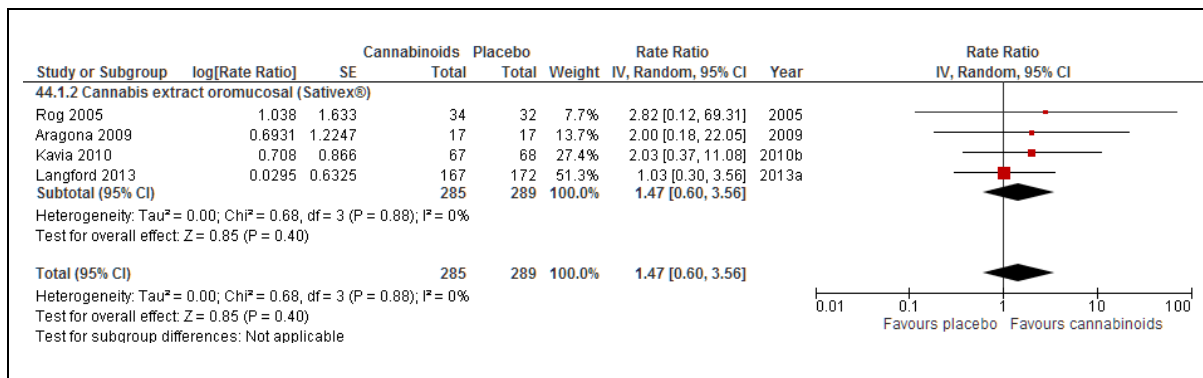


**7.3.2.17 Tolerabilidad: Vómitos**

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.47, 95% CI [0.60, 3.56]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.



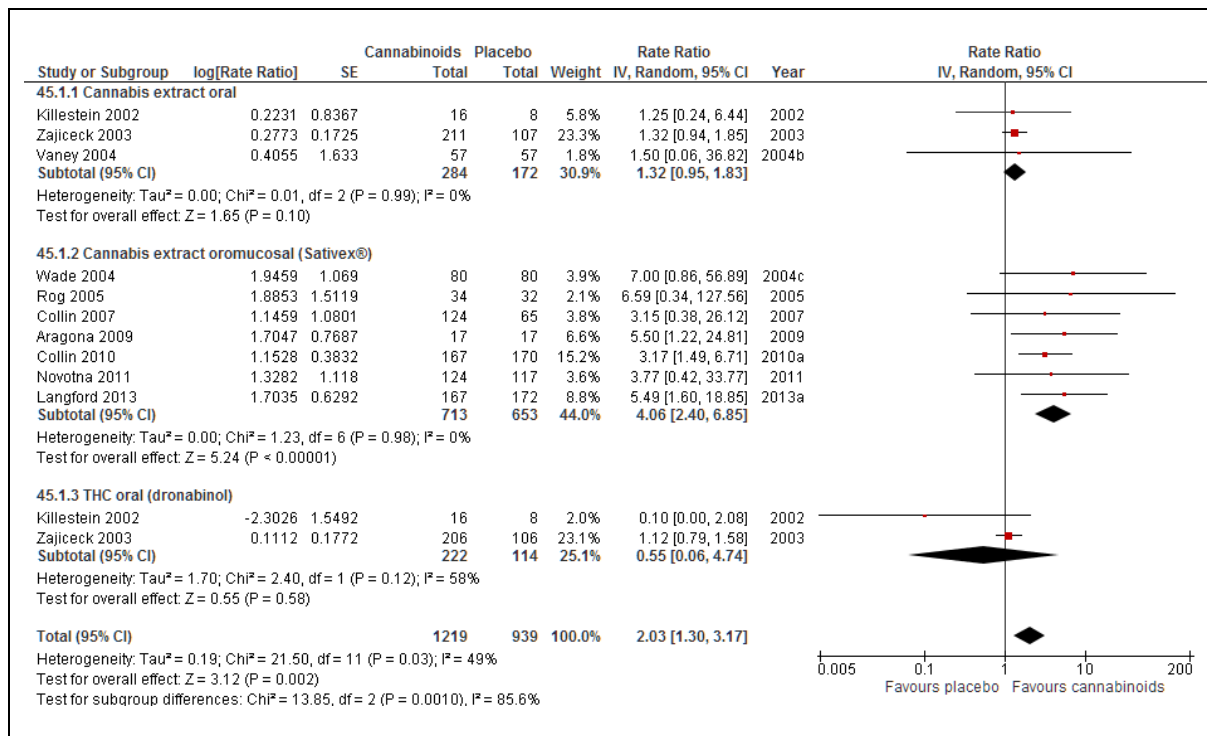


### 7.3.2.18 Tolerabilidad: Somnolencia

En el MA de esta variable se incluyen 10 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer somnolencia ( $rr = 2.03$ , 95% CI [1.30, 3.17]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo ( $rr = 4.06$ , 95% CI [2.40, 6.85]) con un aumento del riesgo de padecer somnolencia.

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo THC.

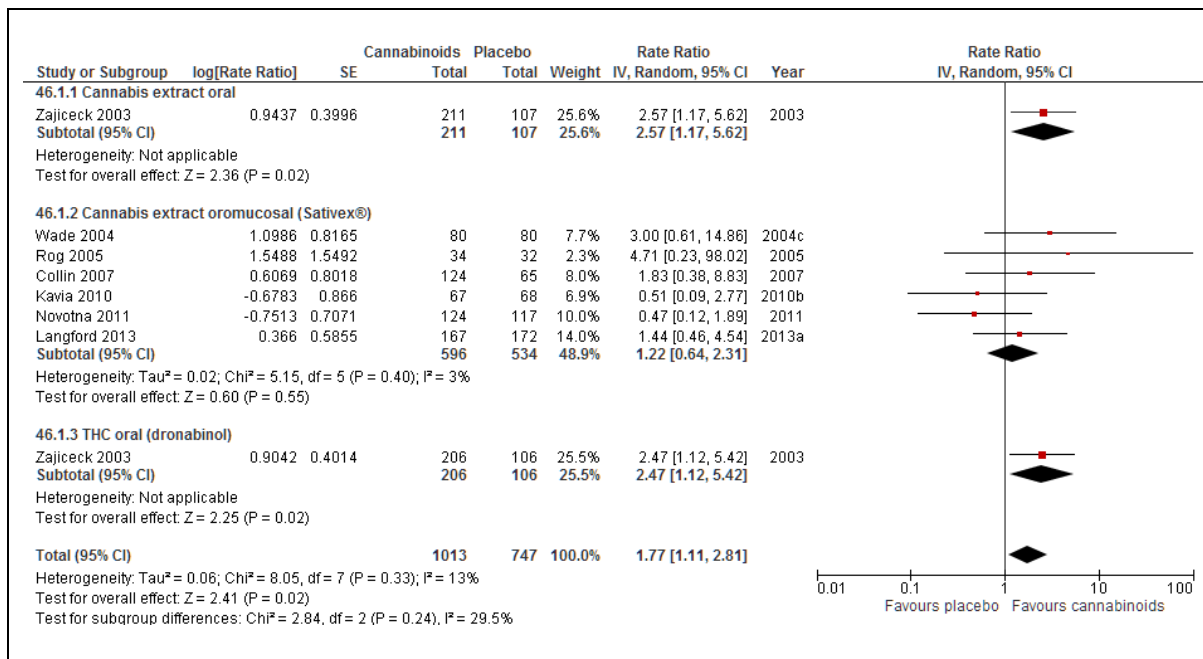


**7.3.2.19 Tolerabilidad: Diarrea**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer diarrea (rr = 1.77, 95% CI [1.11, 2.81]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (rr = 2.57, 95% CI [1.17, 5.62]) y entre THC y placebo (rr = 2.47, 95% CI [1.12, 5.42]) con un aumento del riesgo de padecer diarrea.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

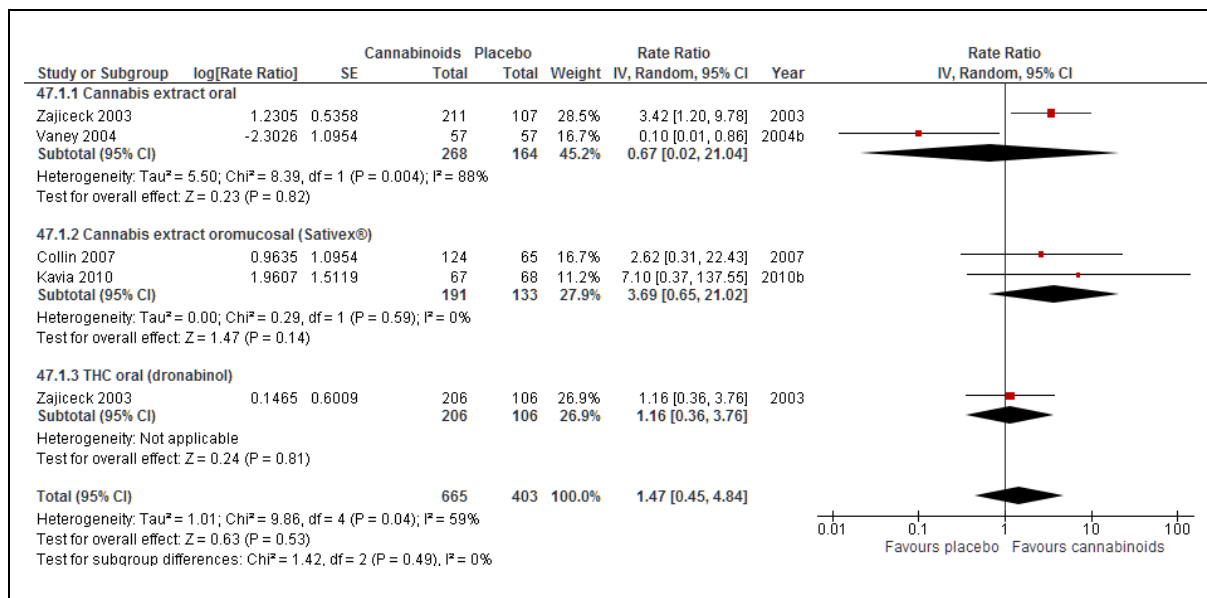


### 7.3.2.20 Tolerabilidad: Estreñimiento

En el MA de esta variable se incluyen 4 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.47, 95% CI [0.45, 4.84]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo CE oral.

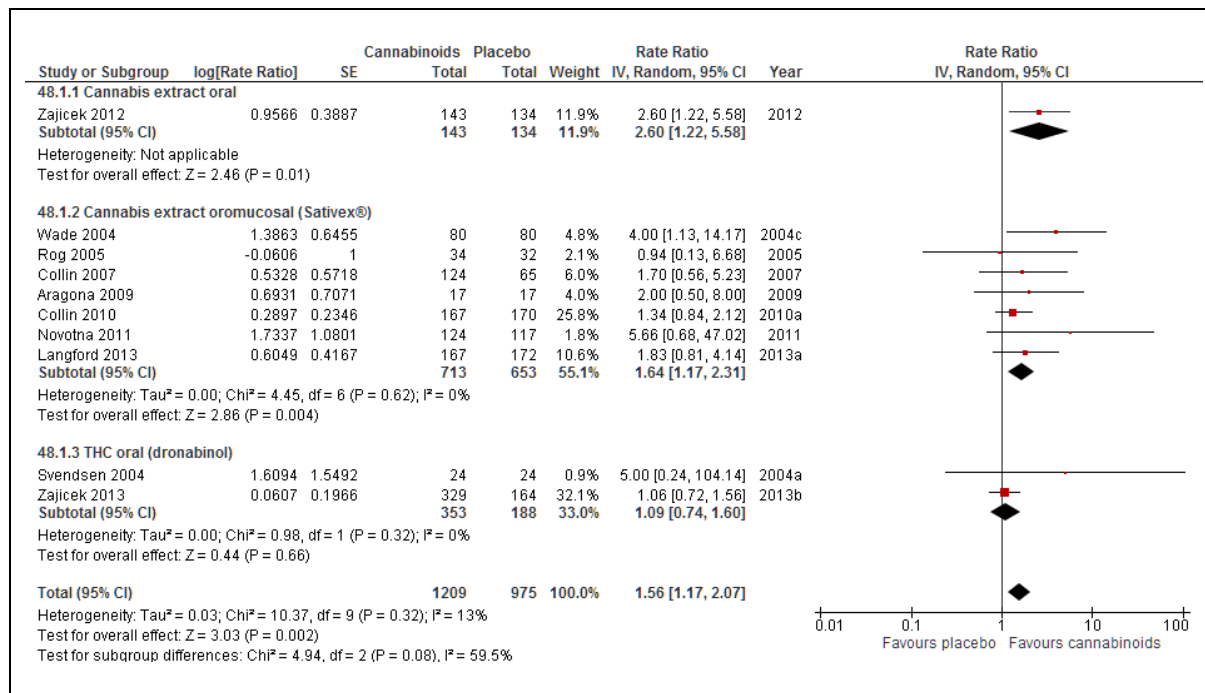


**7.3.2.21 Tolerabilidad: Fatiga**

En el MA de esta variable se incluyen 10 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer fatiga (rr = 1.56, 95% CI [1.17, 2.07]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (rr = 2.60, 95% CI [1.22, 5.58]) y entre CE oromucoso y placebo (rr = 1.64, 95% CI [1.17, 2.31]) con un aumento del riesgo de padecer fatiga.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

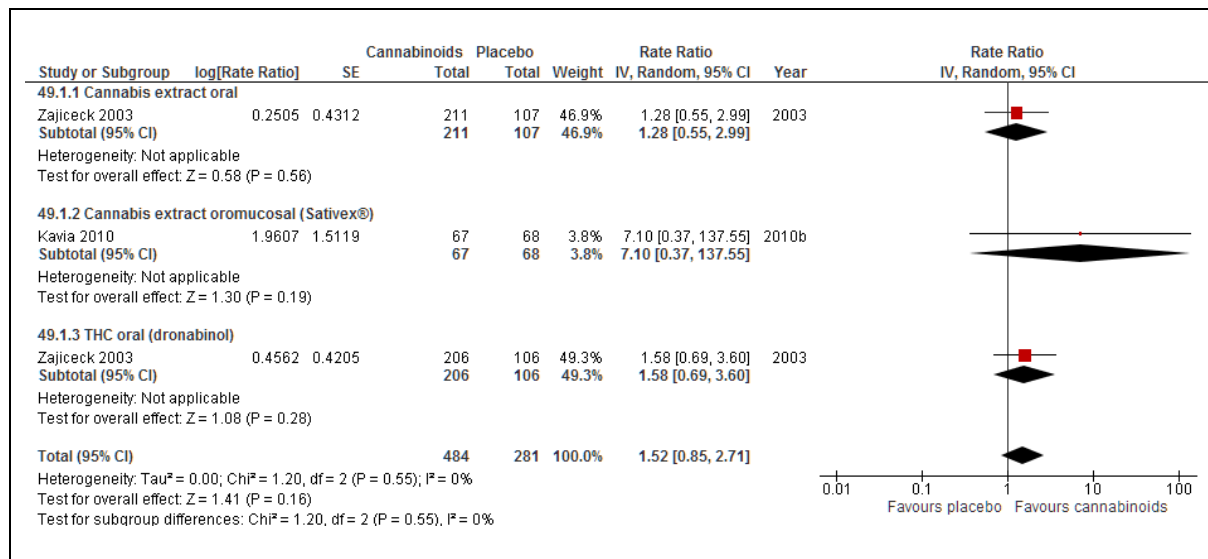


### 7.3.2.22 Tolerabilidad: Parestesia/Entumecimiento

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.52, 95% CI [0.85, 2.71]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

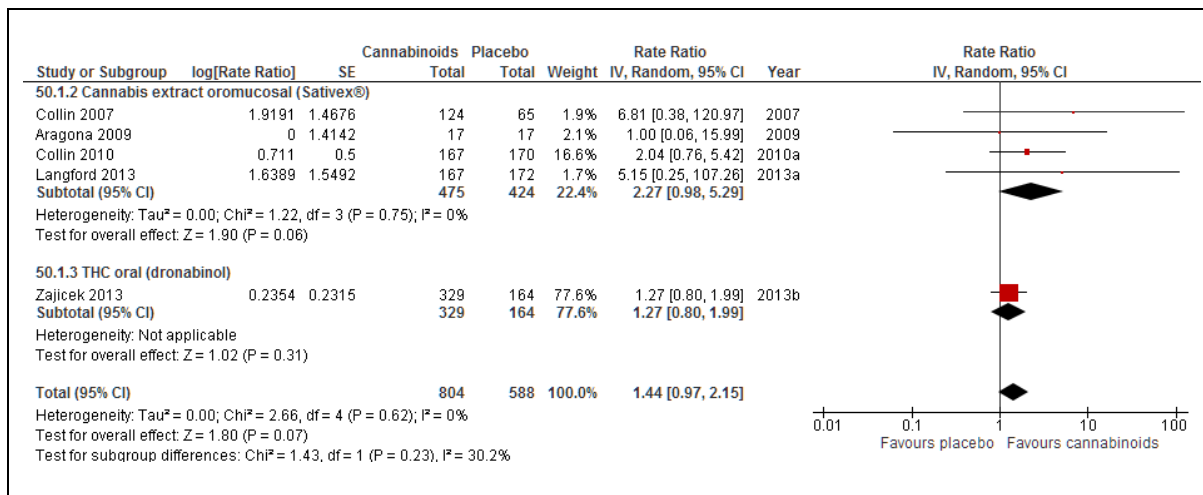


**7.3.2.23 Tolerabilidad: Depresión**

En el MA de esta variable se incluyen 5 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.44, 95% CI [0.97, 2.15]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

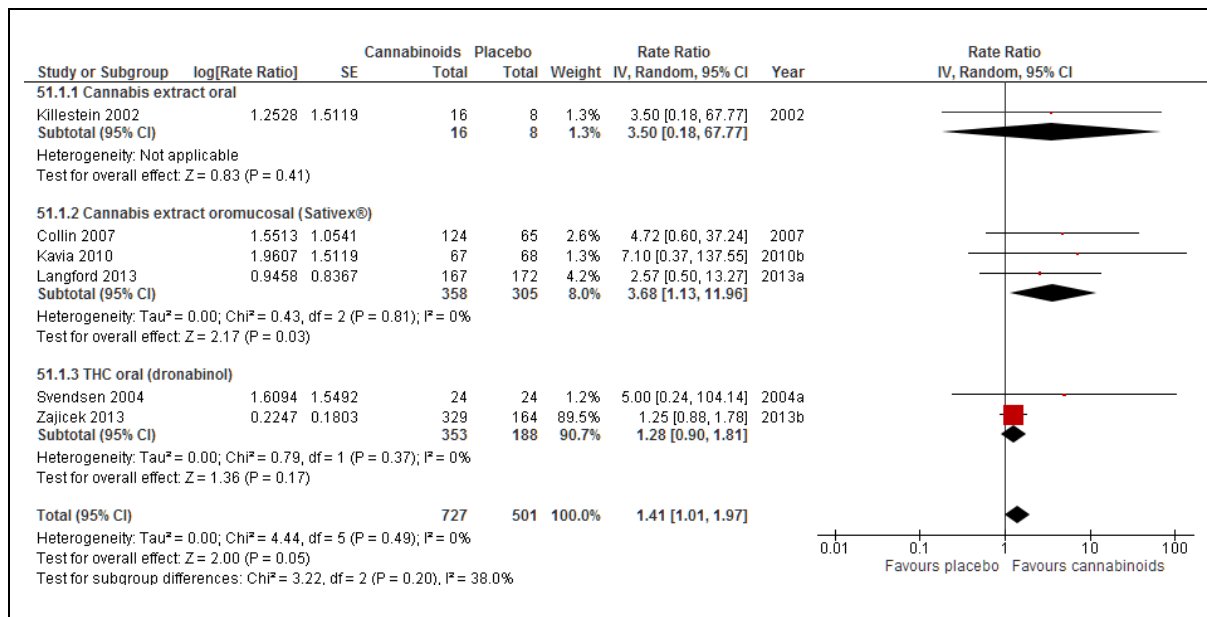


### 7.3.2.24 Tolerabilidad: Alteración del equilibrio/Ataxia

En el MA de esta variable se incluyen 6 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer alteración del equilibrio/ataxia (rr = 1.41, 95% CI [1.01, 1.97]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (rr = 3.68, 95% CI [1.13, 11.96]) con un aumento del riesgo de padecer alteración del equilibrio/marcha.

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

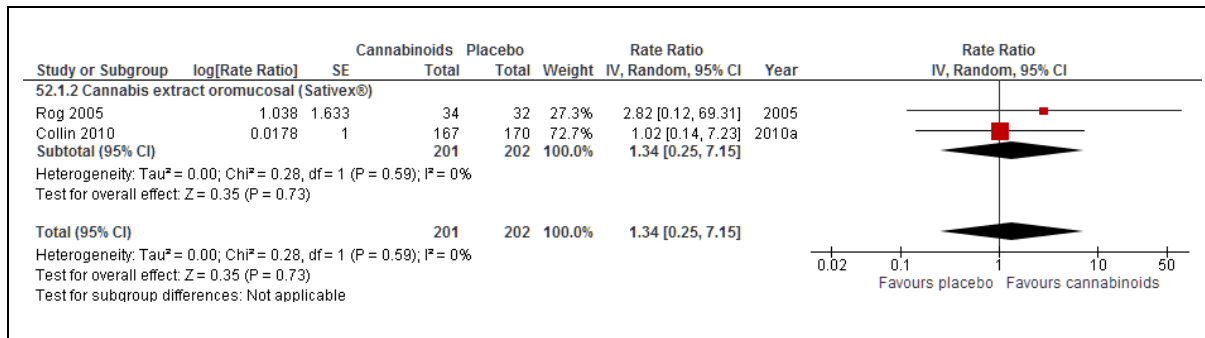


**7.3.2.25 Tolerabilidad: Paranoia**

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.34, 95% CI [0.25, 7.15]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.



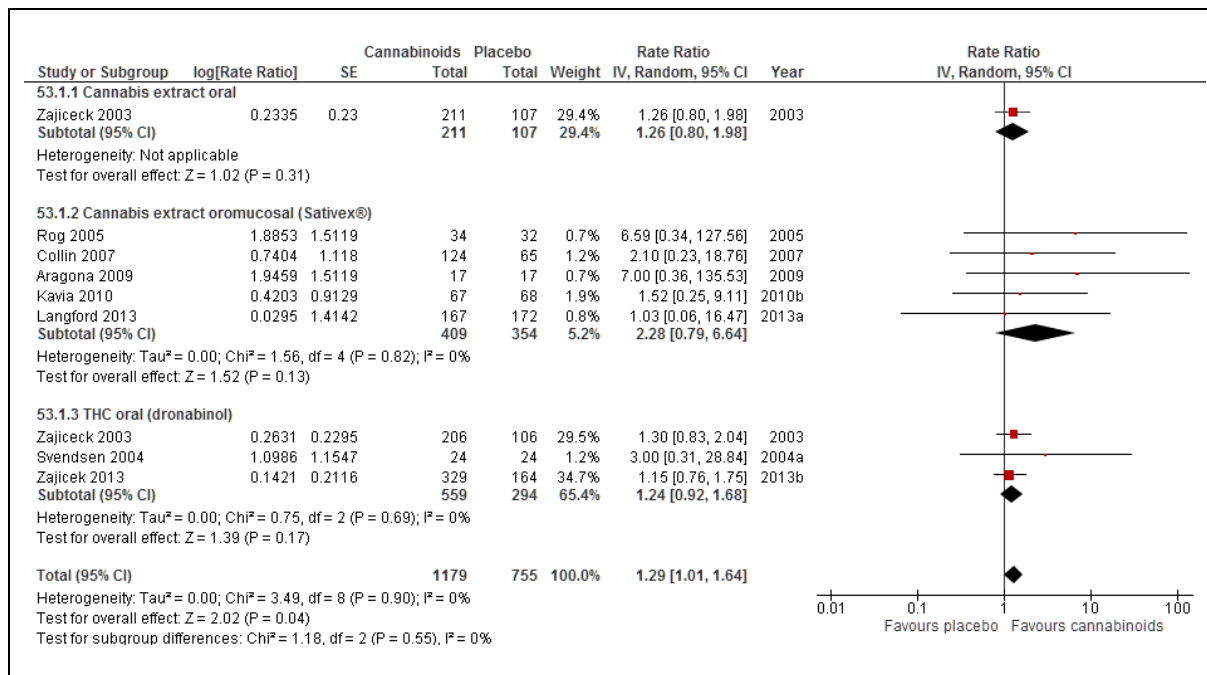


### 7.3.2.26 Tolerabilidad: Debilidad

En el MA de esta variable se incluyen 8 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer debilidad ( $rr = 1.29$ , 95% CI [1.01, 1.64]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

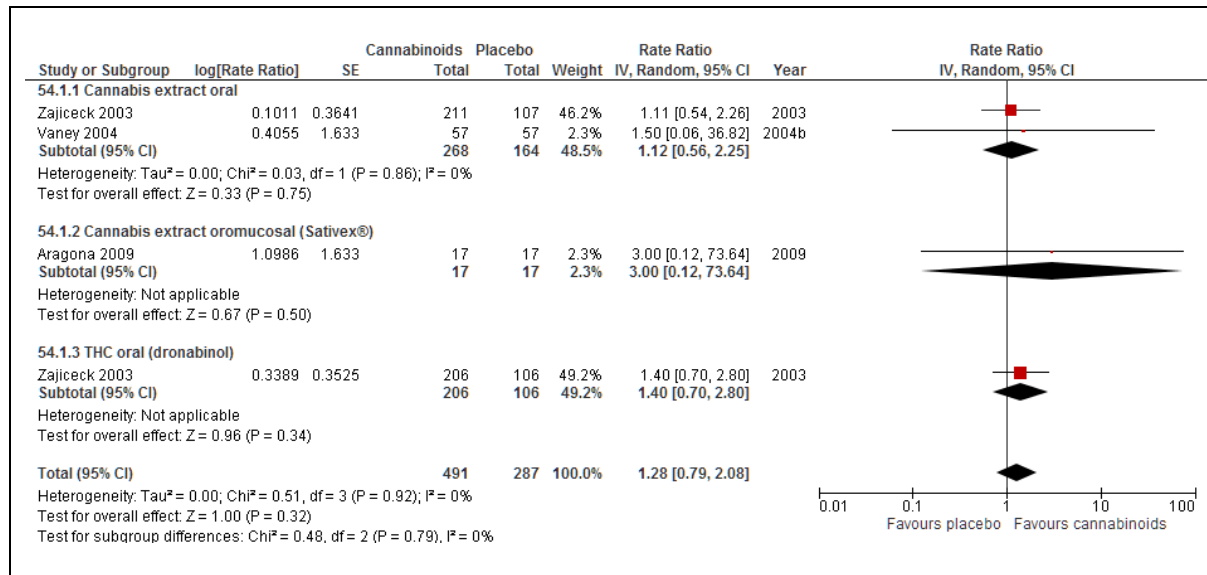


**7.3.2.27 Tolerabilidad: Temblor**

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.28, 95% CI [0.79, 2.08]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

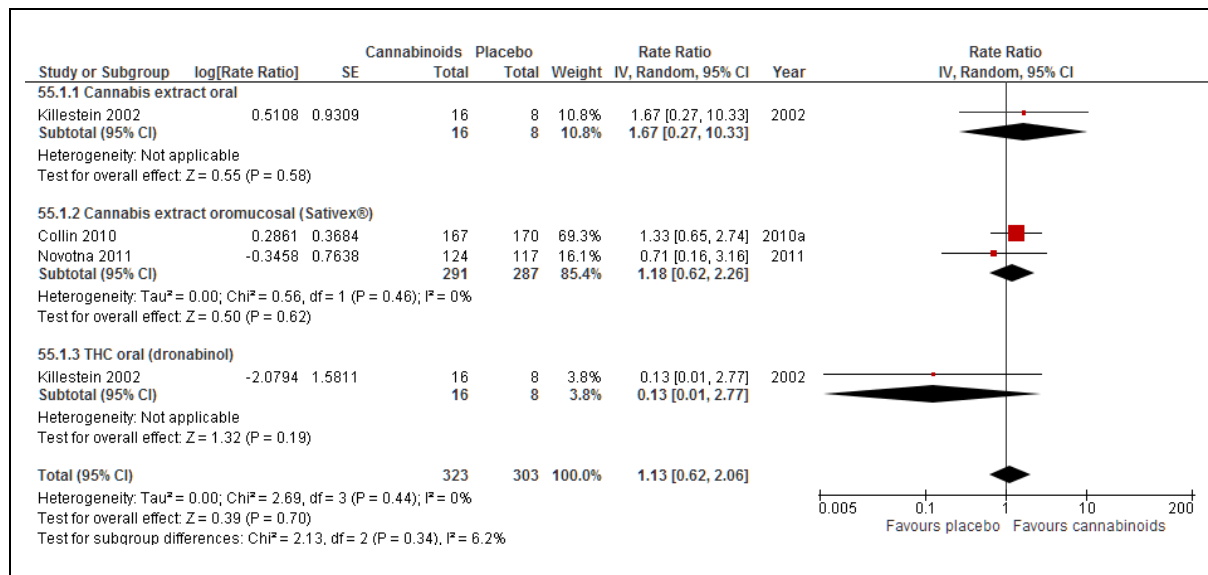


### 7.3.2.28 Tolerabilidad: Espasticidad

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ( $rr = 1.13$ , 95% CI [0.62, 2.06]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

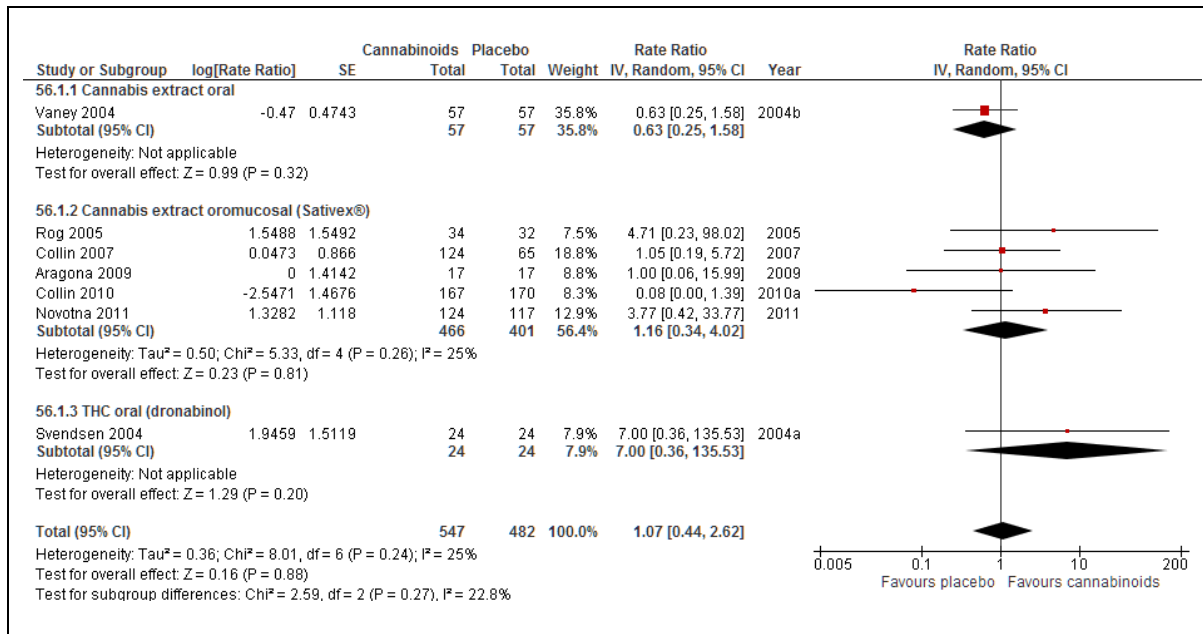


**7.3.2.29 Tolerabilidad: Euforia**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.07, 95% CI [0.44, 2.62]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

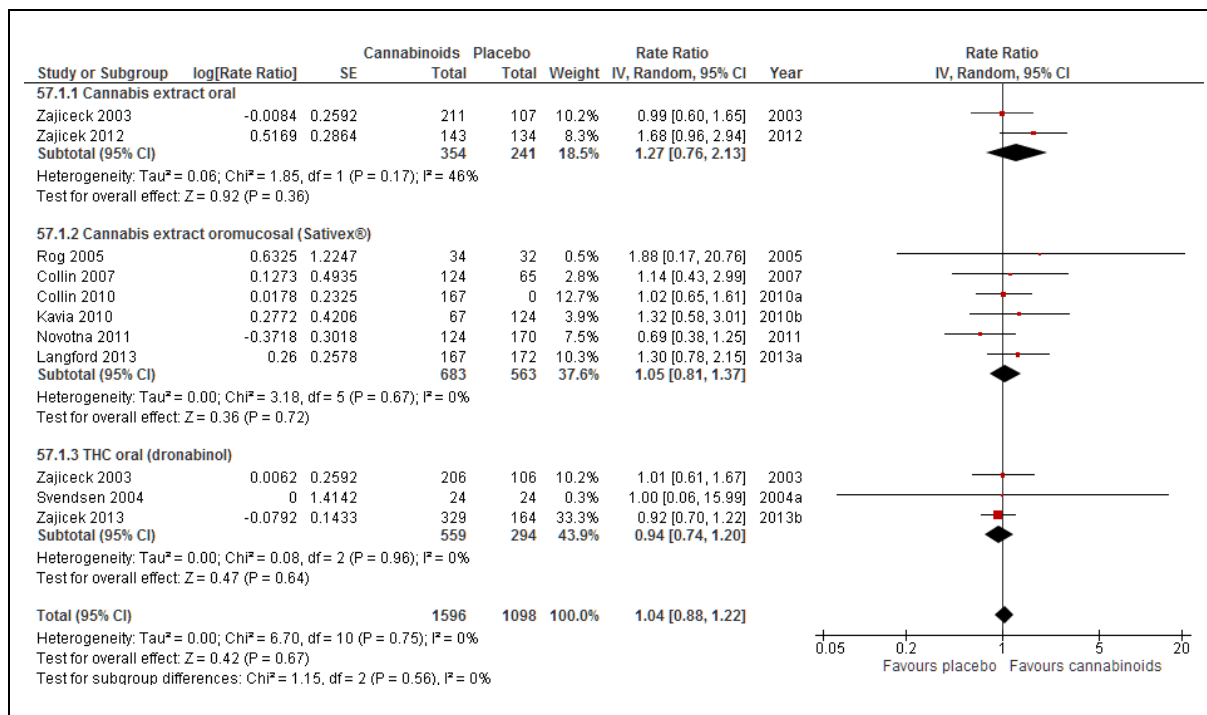


### 7.3.2.30 Tolerabilidad: Infecciones/Infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras)

En el MA de esta variable se incluyen 10 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.04, 95% CI [0.88, 1.22]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo CE oral.

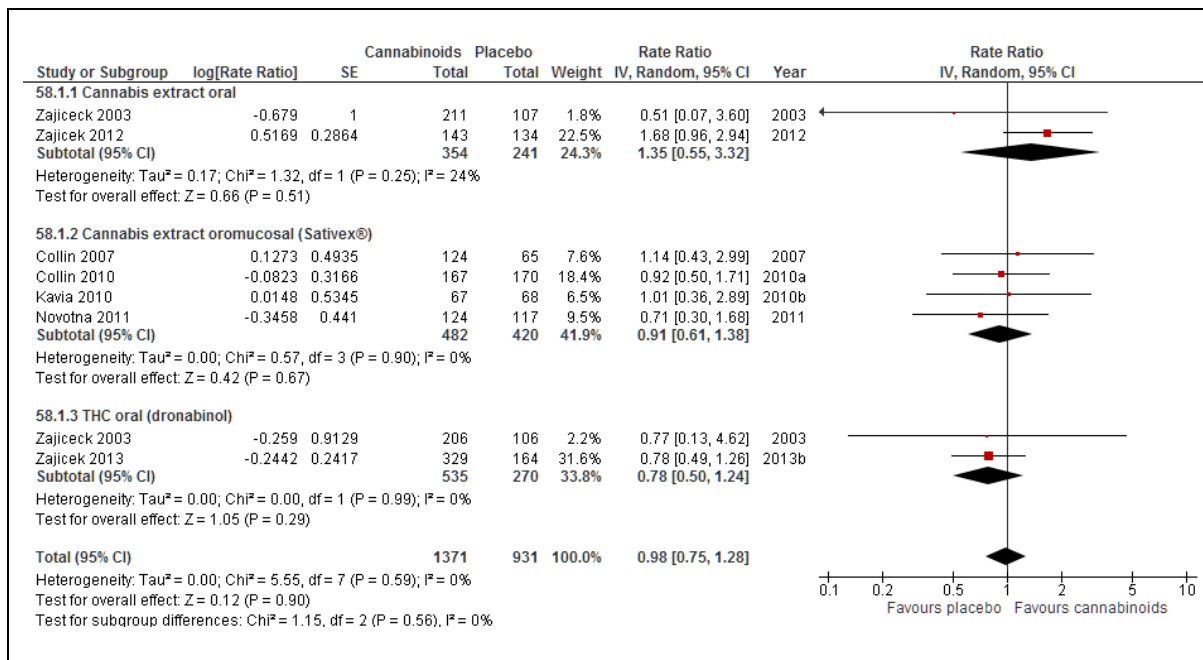


**7.3.2.31 Tolerabilidad: Infecciones urinarias**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.98, 95% CI [0.75, 1.28]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

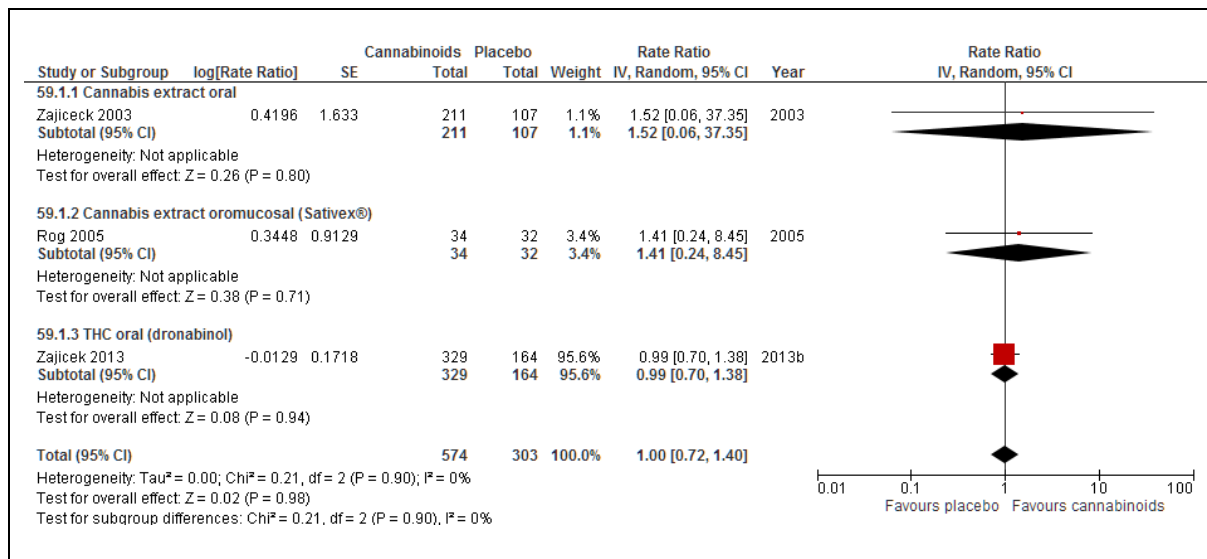


### 7.3.2.32 Tolerabilidad: Caídas

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.00, 95% CI [0.72, 1.40]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

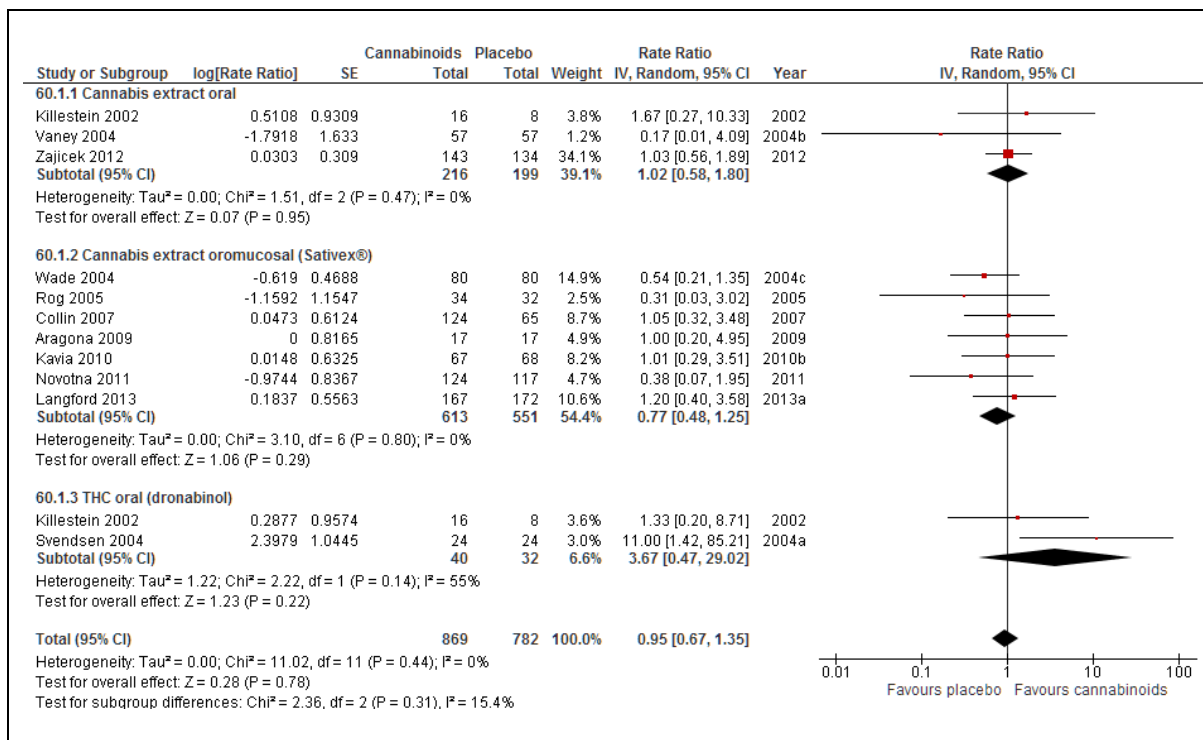


**7.3.2.33 Tolerabilidad: Cefalea**

En el MA de esta variable se incluyen 11 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr= 0.95, 95% CI [0.67, 1.35]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo THC.



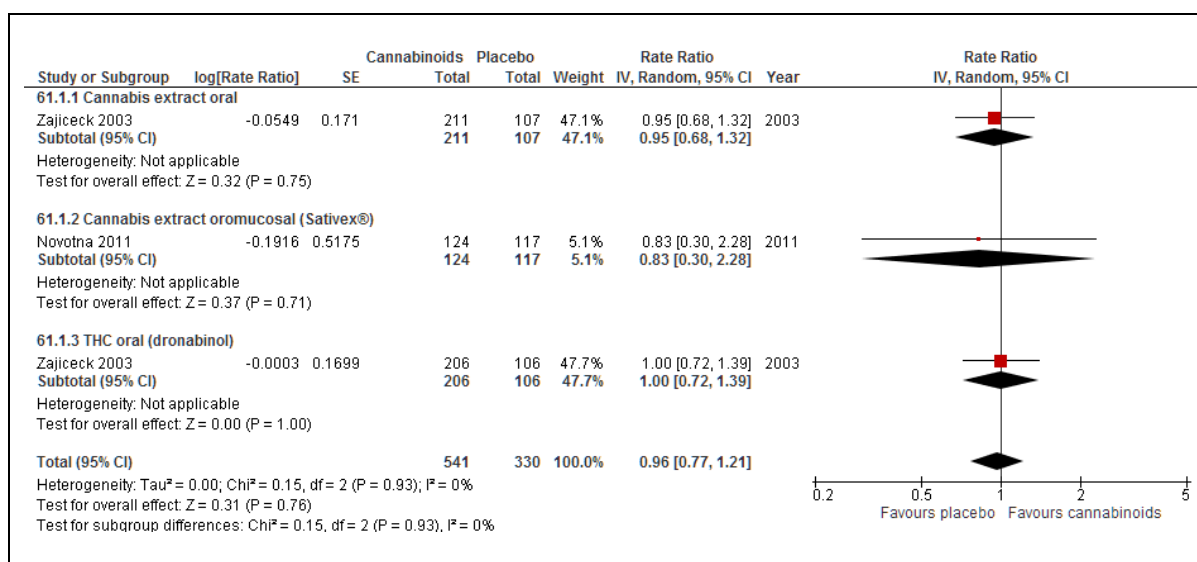


### 7.3.2.34 Tolerabilidad: Espasmos

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ( $rr = 0.96$ , 95% CI [0.77, 1.21]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

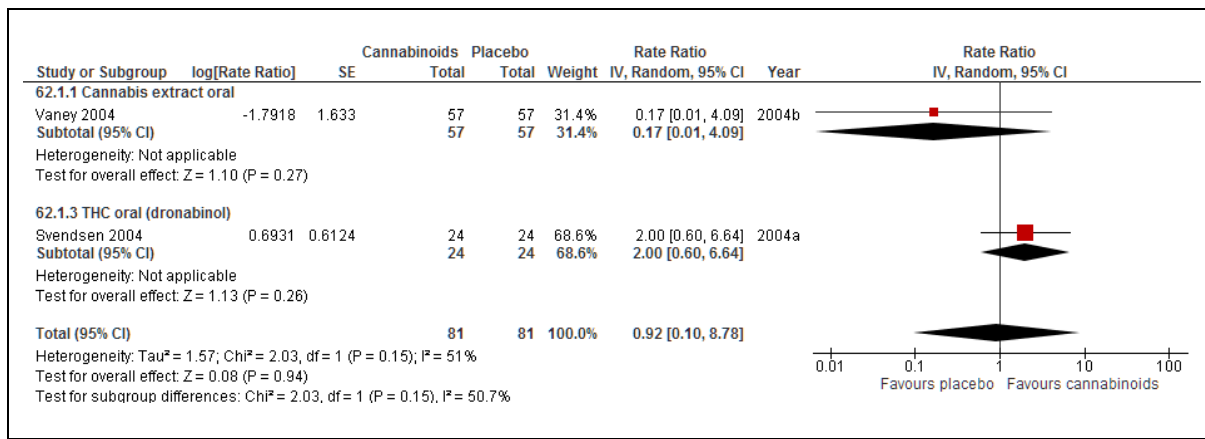


**7.3.2.35 Tolerabilidad: Palpitaciones**

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a dos tratamientos (CE oral, THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.92, 95% CI [0.10, 8.78]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos.

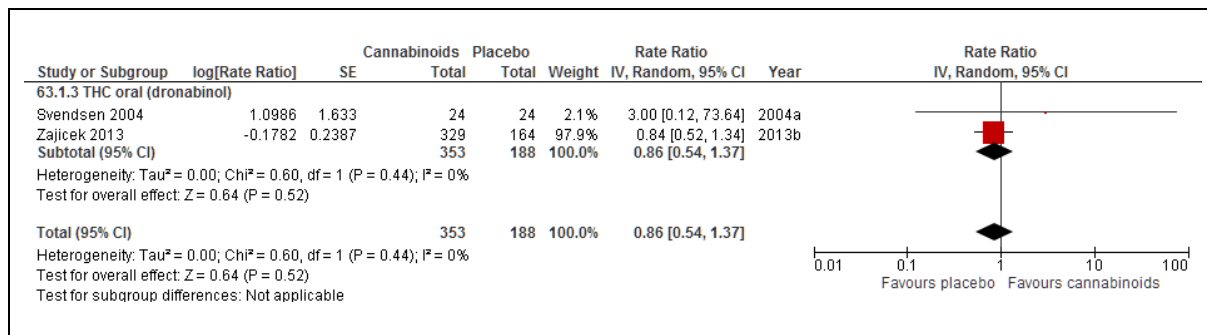


### 7.3.2.36 Tolerabilidad: Alteraciones en las articulaciones

En el MA de esta variable se incluyen 2 estudios que pertenecen a un tratamiento (THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.86, 95% CI [0.54, 1.37]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

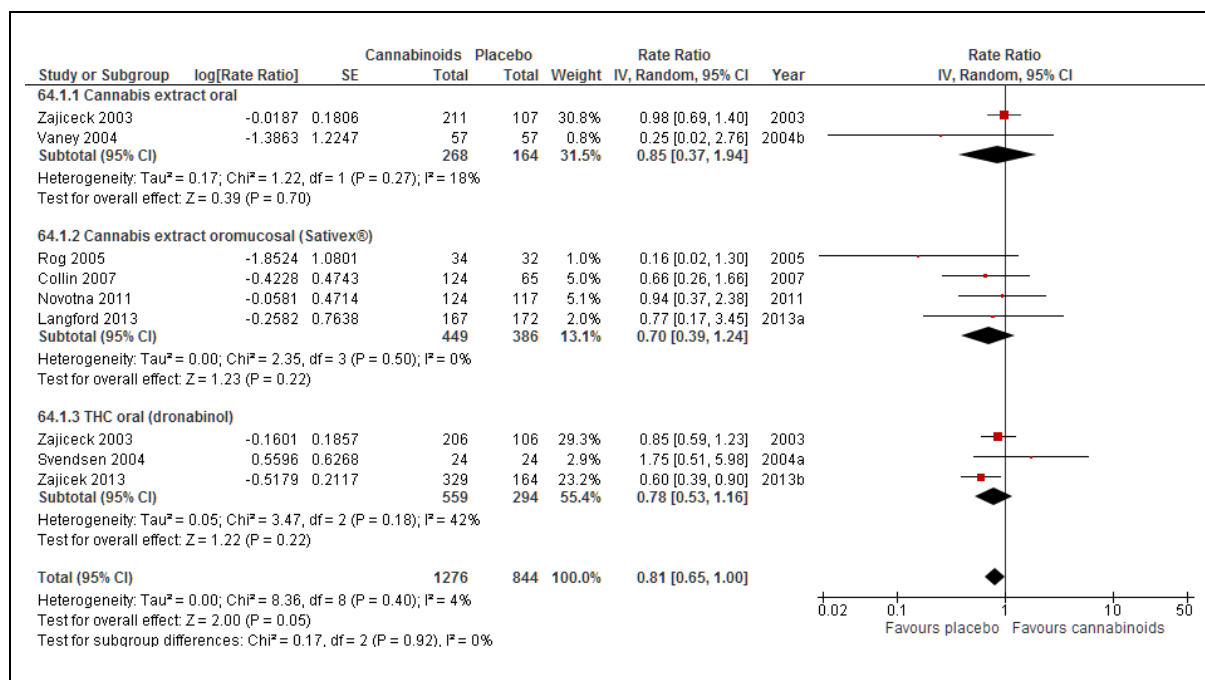


**7.3.2.37 Tolerabilidad: Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros)**

En el MA de esta variable se incluyen 8 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo reducen el riesgo de padecer dolor (rr = 0.81, 95% CI [0.65, 1.00\*]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.



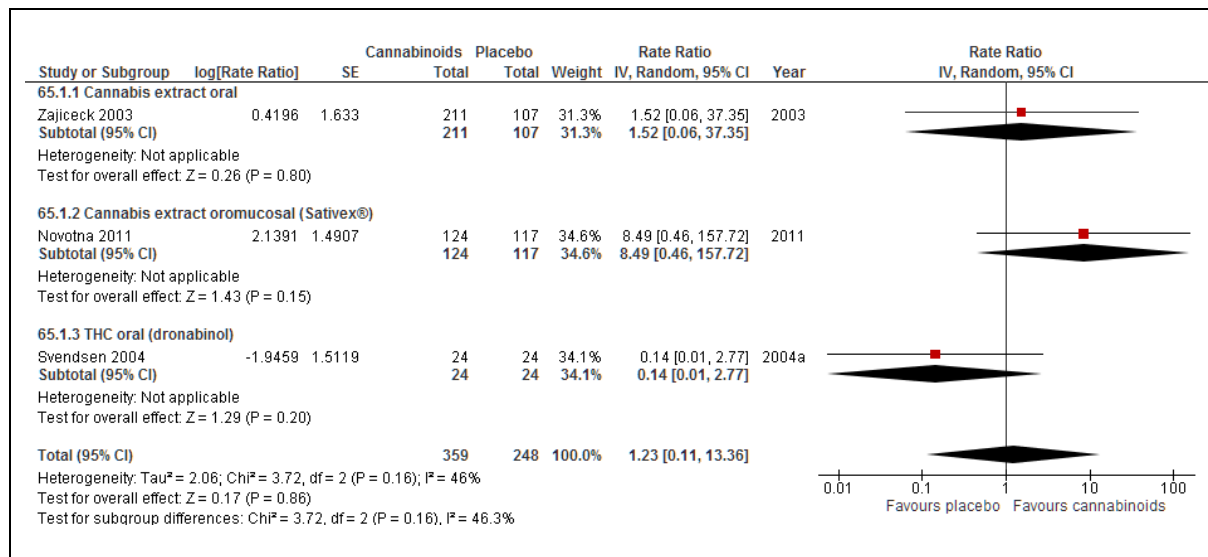
\*Valor exacto del límite superior del CI = 0.995

### 7.3.2.38 Tolerabilidad: Dolor (abdominal)

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo ( $rr = 1.23$ , 95% CI [0.11, 13.36]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

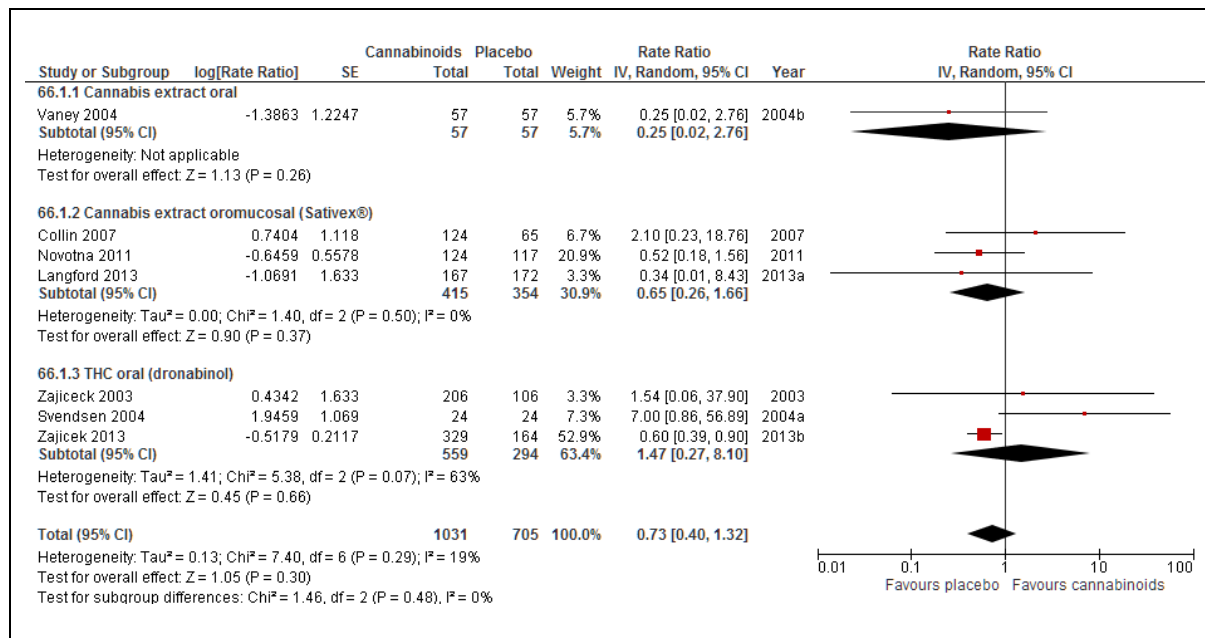


**7.3.2.39 Tolerabilidad: Dolor (músculo-esquelético)**

En el MA de esta variable se incluyen 7 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.73, 95% CI [0.40, 1.32]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos. La heterogeneidad intragrupo muestra una variabilidad significativa para el grupo THC.

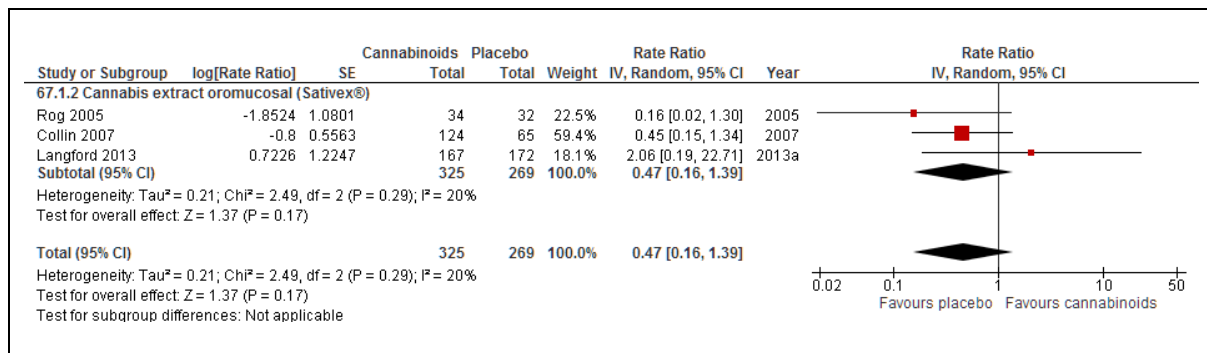


### 7.3.2.40 Tolerabilidad: Dolor (oral)

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a un tratamiento (CE oromucoso (Sativex®)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.47, 95% CI [0.16, 1.39]).

La heterogeneidad global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.

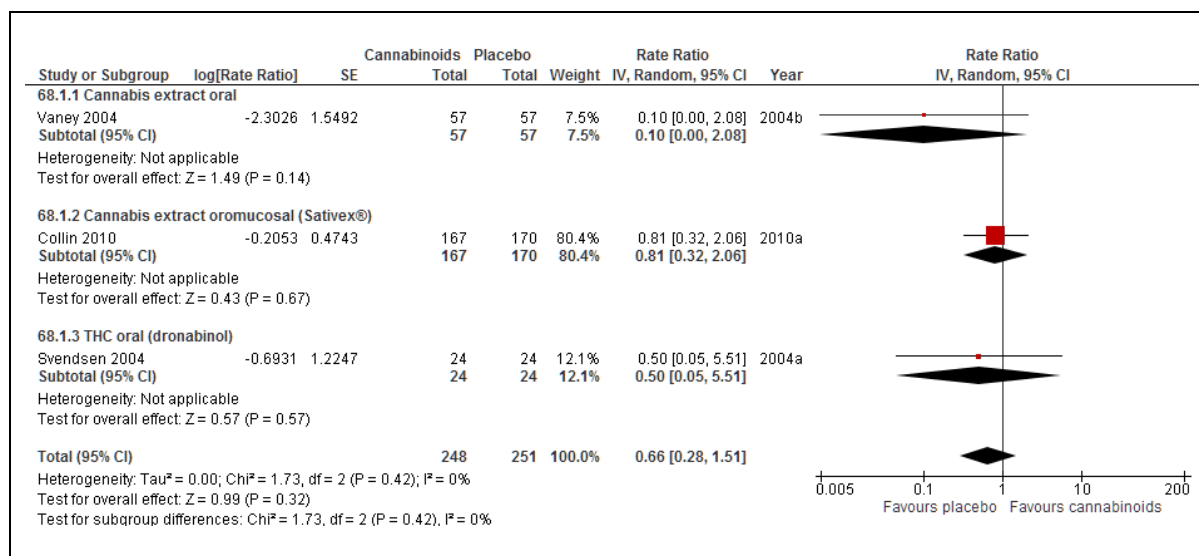


**7.3.2.41 Tolerabilidad: Insomnio**

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.66, 95% CI [0.28, 1.51]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.



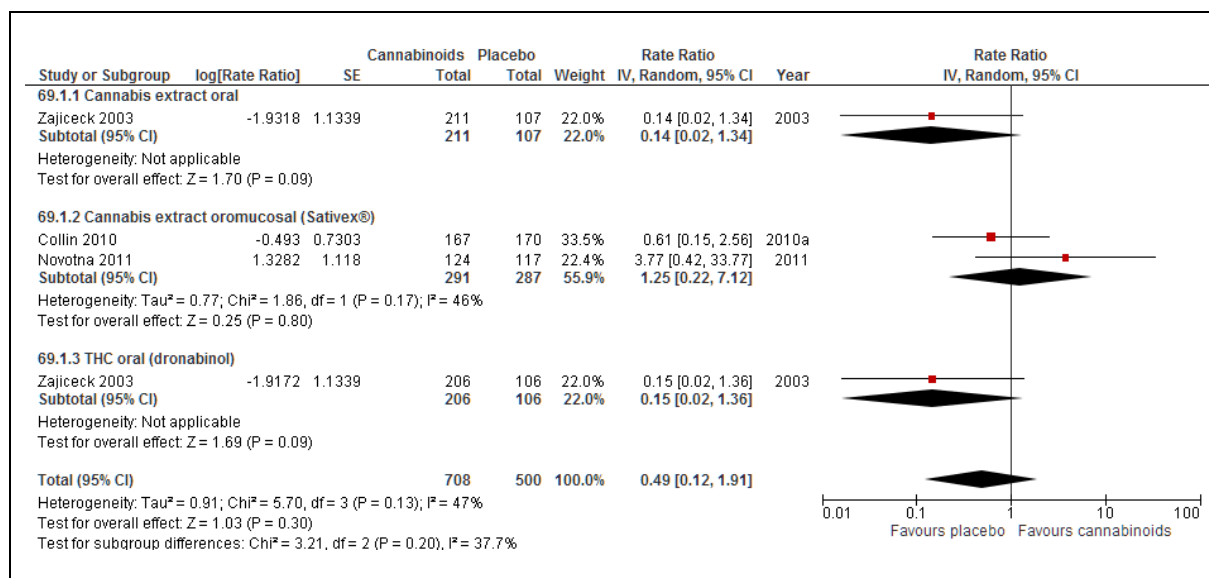


### 7.3.2.42 Tolerabilidad: Recaídas en EM

En el MA de esta variable se incluyen 3 estudios que pertenecen a tres tratamientos (CE oral, CE oromucoso (Sativex®), THC oral (dronabinol)).

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.49, 95% CI [0.12, 1.91]).

La heterogeneidad intragrupo y global muestra una variabilidad no relevante entre los resultados de los estudios incluidos.



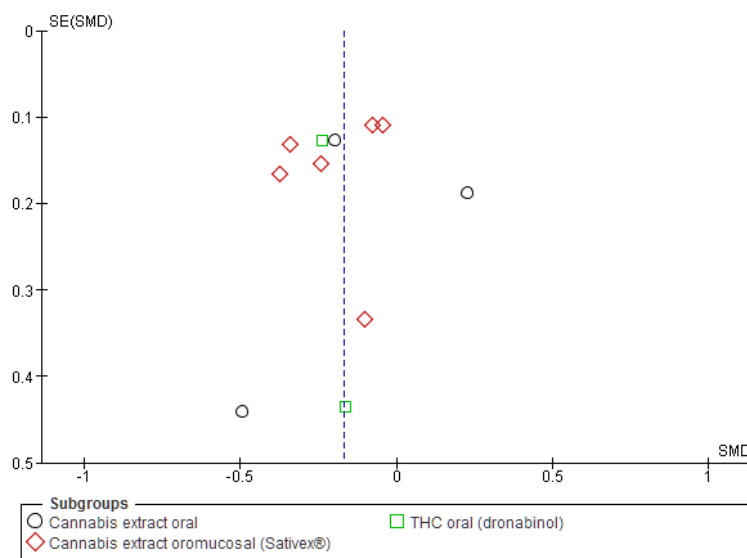
## 7.4 SESGO DE PUBLICACIÓN

A continuación se presentan los diagramas de embudo (*funnel plots*) de los MA más representativos de eficacia y tolerabilidad. El total de los diagramas se muestran en el anexo E.

### 7.4.1 Sesgo de publicación en eficacia

#### 7.4.1.1 Sesgo de publicación: Espasticidad (global)

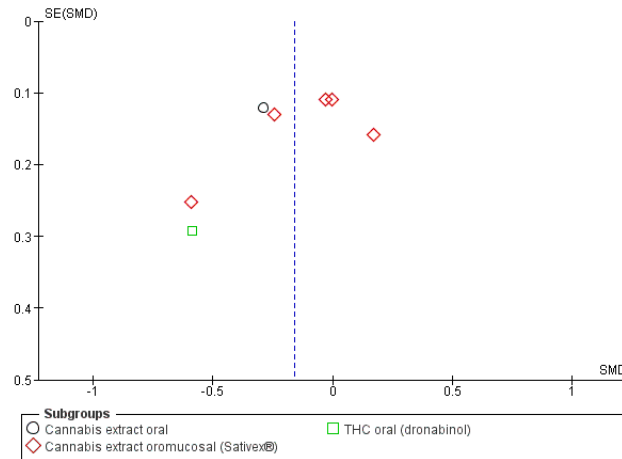
El siguiente gráfico de embudo muestra asimetría provocada por un estudio con poca población y



tamaño del efecto grande. Posible sesgo de publicación y/o significancia estadística.

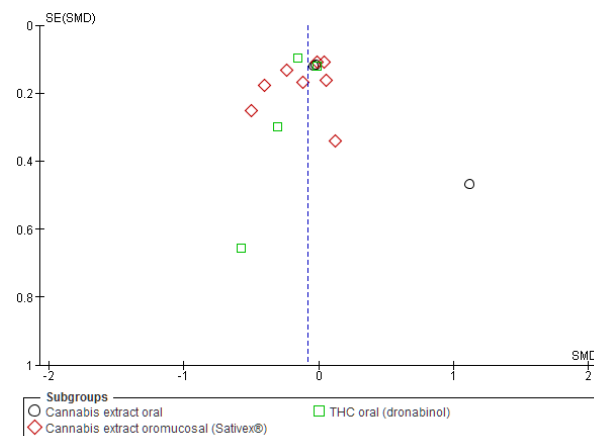
### 7.4.1.2 Sesgo de publicación: Dolor

El siguiente gráfico de embudo muestra asimetría provocada por dos estudios con poca población y tamaño del efecto grande. Posible sesgo de publicación y/o significancia estadística.



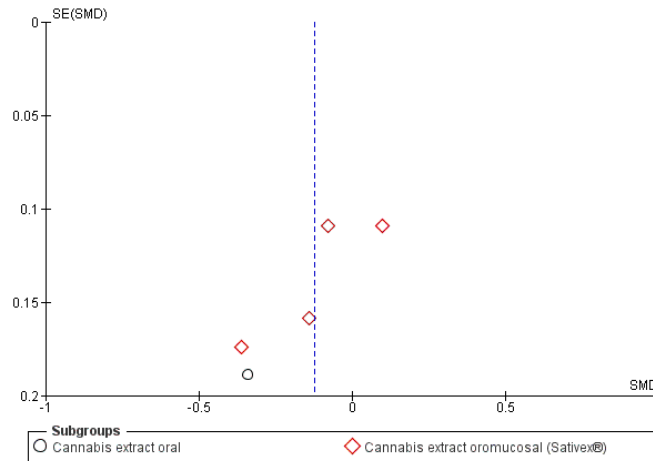
### 7.4.1.3 Sesgo de publicación: Calidad de vida

El siguiente gráfico de embudo muestra asimetría provocada por un estudio con poca población y tamaño del efecto grande (en contra del tratamiento). Posible sesgo de publicación y/o significancia estadística.



#### 7.4.1.4 Sesgo de publicación: Alteraciones urinarias

El siguiente gráfico de embudo muestra asimetría provocada por dos estudios con poca población y tamaño del efecto grande. Posible sesgo de publicación y/o significancia estadística.






## 7.5 RESUMEN DE LOS RESULTADOS


### 7.5.1 Resultados de Eficacia

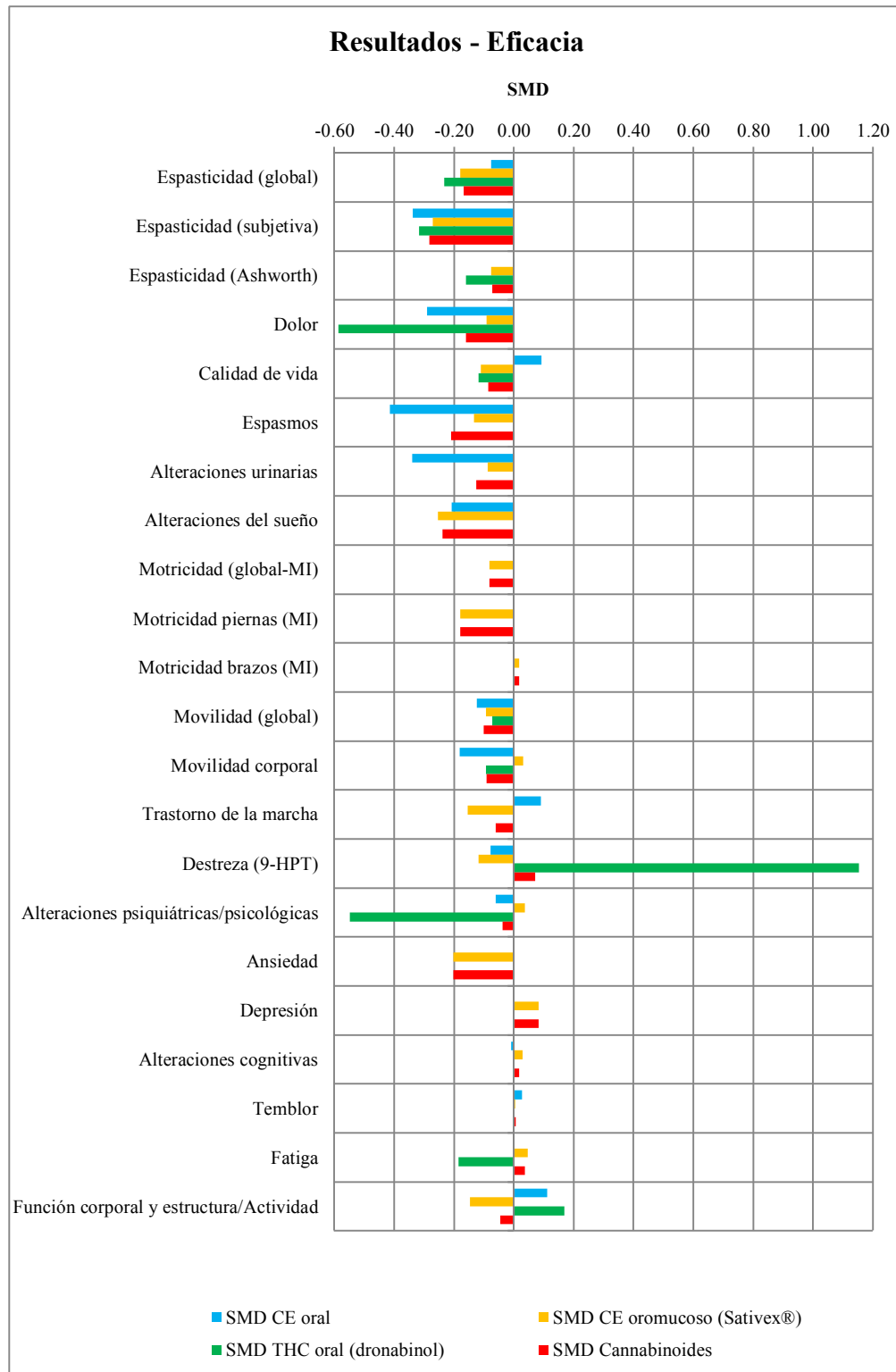
A continuación se muestran los datos resumen de todos los resultados obtenidos en los MA de eficacia (tabla 7.2). La representación gráfica de los mismos resultados se muestra en la figura 7.4.

**Tabla 7.2** Resumen de los resultados de eficacia (SMD)

Variable	N estudios	Pacientes		SMD			
		Cannabinoides	Placebo	CE oral	CE oromucoso (Sativex®)	THC oral (dronabinol)	Cannabinoides
Espasticidad (global)	9	1186	908	-0.08	-0.18	-0.23	-0.17
Espasticidad (subjetiva)	6	1097	835	-0.34	-0.27	-0.32	-0.28
Espasticidad (Ashworth)	8	1019	736	0.003	-0.08	-0.16	-0.07
Dolor	7	739	729	-0.29	-0.09	-0.59	-0.16
Calidad de vida	13	1725	1272	0.09	-0.11	-0.12	-0.08
Espasmos	7	862	795	-0.41	-0.13		-0.21
Alteraciones urinarias	5	538	547	-0.34	-0.09		-0.12
Alteraciones del sueño	7	772	762	-0.21	-0.25		-0.24
Motricidad (global-MI)	2	248	182		-0.08		-0.08
Motricidad piernas (MI)	2	248	182		-0.18		-0.18
Motricidad brazos (MI)	2	248	182		0.02		0.02
Movilidad (global)	11	1541	1156	-0.12	-0.09	-0.07	-0.10
Movilidad corporal	8	1277	889	-0.18	0.03	-0.09	-0.09
Trastorno de la marcha	6	862	654	0.09	-0.15	-0.002	-0.06
Destreza (9-HPT)	4	170	162	-0.08	-0.12	1.15	0.07
Alteraciones psiquiátricas/psicológicas	10	1189	967	-0.06	0.04	-0.55	-0.04
Ansiedad	2	51	49		-0.20		-0.20
Depresión	3	131	129		0.08		0.08
Alteraciones cognitivas	4	188	186	-0.01	0.03		0.02
Temblor	4	471	479	0.03	0.004		0.01
Fatiga	6	579	580		0.05	-0.19	0.04
Función corporal y estructura/Actividad	10	1075	784	0.11	-0.15	0.17	-0.04

 Diferencias significativas: mejoría a favor de tratamiento.

 Diferencias significativas: mejoría a favor de placebo.



**Figura 7.4** Representación gráfica de los resultados de eficacia de los cannabinoides como grupo y de forma individual.

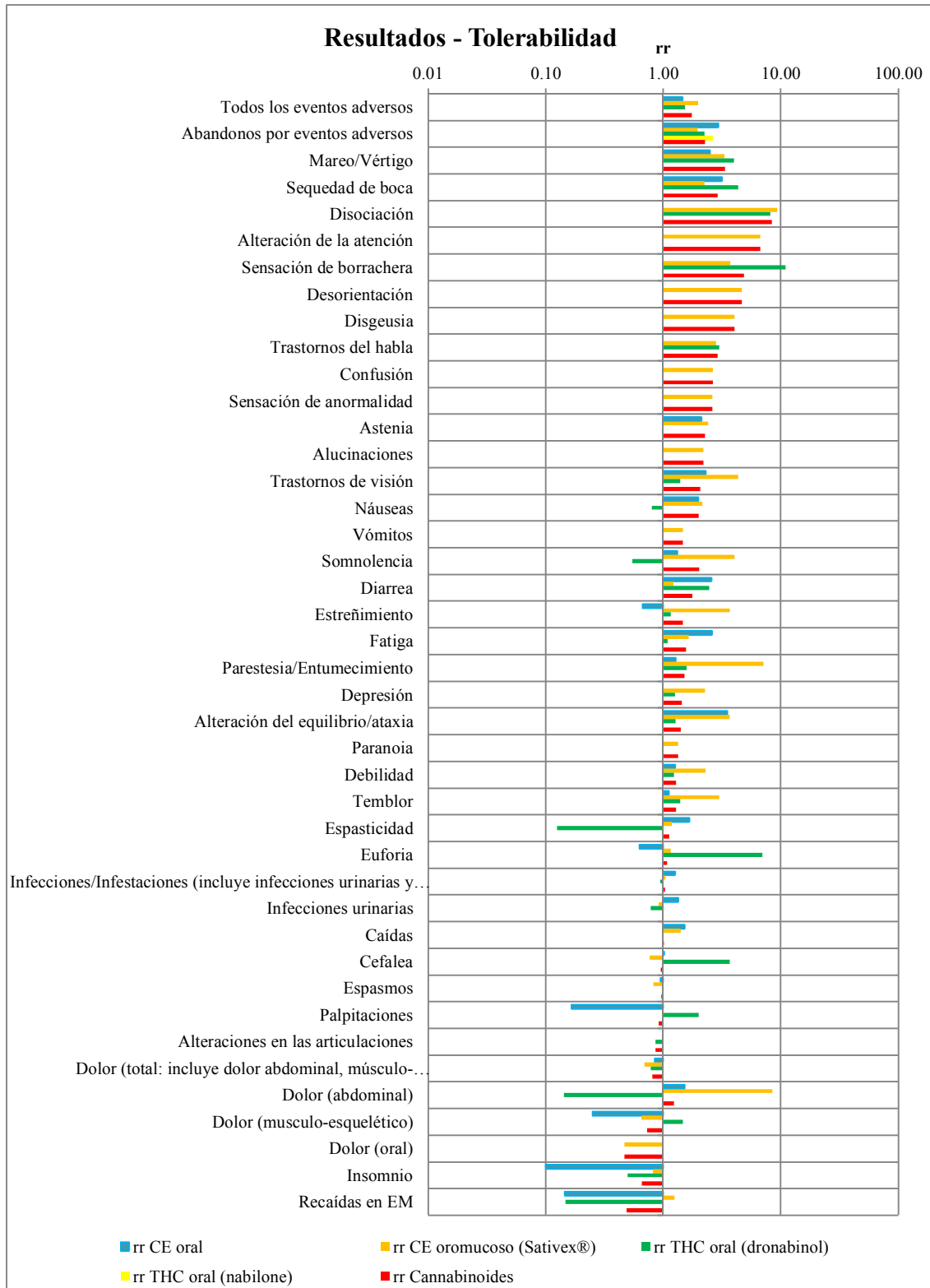
## 7.5.2 Resultados de tolerabilidad

Tabla 7.3 Resumen de los resultados de tolerabilidad (cociente de tasas, rr)

Variable	N estudios	N Pacientes		Cociente de tasas (rr)				
		Cannabinoides	Placebo	CE oral	CE oromucoso (Sativex®)	THC oral (dronabinol)	THC oral (nabilona)	Cannabinoides
Todos los eventos adversos	14	1782	1329	1.46	1.98	1.54		1.76
Abandonos por eventos adversos	14	1461	1172	2.94	1.96	2.25	2.63	2.28
Mareo/Vértigo	14	1782	1329	2.51	3.31	4.00		3.36
Sequedad de boca	11	1306	1017	3.17	2.24	4.32		2.90
Disociación	4	597	434		9.33	8.14		8.36
Alteración de la atención	4	405	349		6.71			6.71
Sensación de borrachera	4	205	204		3.70	11.0		4.85
Desorientación	5	472	415		4.66			4.66
Disgeusia	2	291	237		4.05			4.05
Trastornos del habla	2	58	56		2.82	3.00		2.91
Confusión	3	325	267		2.64			2.64
Sensación de anormalidad	2	201	204		2.62			2.62
Astenia	2	310	304	2.13	2.41			2.26
Alucinaciones	2	201	202		2.19			2.19
Trastornos de visión	5	789	531	2.31	4.33	1.40		2.07
Náuseas	9	844	785	2.00	2.16	0.80		2.00
Vómitos	4	285	289		1.47			1.47
Somnolencia	10	1219	939	1.32	4.06	0.55		2.03
Diarrea	7	1013	747	2.57	1.22	2.47		1.77
Estreñimiento	4	665	403	0.67	3.69	1.16		1.47
Fatiga	10	1209	975	2.60	1.64	1.09		1.56
Parestesia/Entumecimiento	2	484	281	1.28	7.10	1.58		1.52
Depresión	5	804	588		2.27	1.27		1.44
Alteración del equilibrio/Ataxia	6	727	501	3.50	3.68	1.28		1.41
Paranoia	2	201	202		1.34			1.34
Debilidad	8	1179	755	1.26	2.28	1.24		1.29
Temblor	3	491	287	1.12	3.00	1.40		1.28
Espasticidad	3	323	303	1.67	1.18	0.13		1.13
Euforia	7	547	482	0.63	1.16	7.00		1.07
Infecciones/Infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras)	10	1596	1098	1.27	1.05	0.94		1.04
Infecciones urinarias	7	1371	931	1.35	0.91	0.78		0.98
Caídas	3	574	303	1.52	1.41	0.99		1.00
Cefalea	11	869	782	1.02	0.77	3.67		0.95
Espasmos	2	541	330	0.95	0.83	1.00		0.96
Palpitaciones	2	81	81	0.17		2.00		0.92
Alteraciones en las articulaciones	2	353	188			0.86		0.86
Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros)	8	1276	844	0.85	0.70	0.78		0.81
Dolor (abdominal)	3	359	248	1.52	8.49	0.14		1.23
Dolor (musculo-esquelético)	7	1031	705	0.25	0.65	1.47		0.73
Dolor (oral)	3	325	269		0.47			0.47
Insomnio	3	248	251	0.10	0.81	0.50		0.66
Recaídas en EM	3	708	500	0.14	1.25	0.15		0.49

■ Diferencias significativas: mayor riesgo de eventos adversos en tratamiento.  
■ Diferencias significativas: mayor riesgo de eventos adversos en placebo.





**Figura 7.5** Representación gráfica de los resultados de tolerabilidad de los cannabinoides como grupo y de forma individual

**Tabla 7.4** Resumen de tasas y porcentajes de eventos adversos

Variable	N estudios	CE oral				CE oromucoso (Sativex®)				THC oral (dronabinol)				Cannabinoides					
		N pacientes		N eventos		Tasa		N eventos		Tasa		N eventos		Tasa		N eventos		Tasa	
		Cannabinoides	Placebo	CE oral	Placebo	CE oral	Placebo	CE oromuc	Placebo	CE oromuc	Placebo	THC dronab	Placebo	THC dronab	Placebo	Cannabinoides	Placebo	Cannabinoides	Placebo
Mareo/Vértigo	14	1782	1329	289	48	4.01	3.22	241	65	3.18	0.67	340	46.5	5.74	1.77	870	159.5	4.03	1.58
Palpitaciones	3	248	251	0	1	0.00	0.91					8	4	5.78	2.89	8	5	2.89	1.90
Somnolencia	10	1596	1098	127	48.5	2.27	1.66	75	17	2.09	0.37	101	50.5	0.98	2.50	303	116	1.95	1.05
Cefalea	5	789	531	27	22.5	1.58	1.33	33	39	0.78	1.00	15	2.5	5.60	1.58	75	64	1.78	1.18
Sequedad de boca	2	81	81	86	17.5	1.32	0.15	60	22	1.39	0.16	68	7.5	2.46	0.09	214	47	1.62	0.14
Espasmos	3	325	267	98	52.5	1.86	1.96	7	8	0.24	0.30	102	52.5	1.98	1.98	207	113	1.36	1.41
Fatiga	3	491	287	25	9	0.76	0.29	97	54	1.51	0.81	83	38	0.76	0.04	205	101	1.29	0.60
Euforia	5	472	415	10	8	4.56	7.30	11	10	0.44	0.29	3	0	2.17	0.00	24	18	1.28	1.25
Sensación de borrachera	11	1306	1017					8	1	0.37	0.14	5	0	3.61	0.00	13	1	1.18	0.10
Espasticidad	2	353	188	5	1	4.06	2.44	20	17	0.24	0.22	0	3	0.00	2.44	25	21	1.14	1.33
Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros)	2	201	204	91	48.5	1.08	1.78	23	27	0.37	0.98	133	91.5	2.20	1.58	247	167	1.14	1.36
Debilidad	7	1371	931	66	26.5	1.25	0.99	14	4	0.96	0.07	144	59.5	1.18	0.60	224	90	1.07	0.35
Náuseas	7	1031	705	4	1	1.82	0.91	93	40	0.64	0.40	4	5	2.89	3.61	101	46	1.02	0.81
Dolor (músculo-esquelético)	2	201	202	1	2	0.46	1.82	9	11	0.15	0.16	57	42	1.71	0.27	67	55	0.86	0.45
Alteración del equilibrio/ataxia	7	1013	747	3	0	2.44	0.00	17	3	0.34	0.06	110	43	0.78	0.04	130	46	0.84	0.04
Infecciones/Infecciones (incluye infecciones urinarias y otras)	2	484	281	78	41.5	0.93	0.73	118	107	0.86	0.75	184	98.5	0.57	0.57	380	247	0.80	0.70
Vómitos	6	727	501	0	0	0.00	0.00	12	8	0.73	0.33					12	8	0.73	0.33
Astenia	8	1276	844	25	11	0.76	0.36	26	11	0.58	0.24					51	22	0.67	0.30
Temblor	3	574	303	25	11	0.46	0.21	1	0	1.02	0.00	30	11	0.58	0.42	56	22	0.63	0.21
Trastornos del habla	7	547	482					1	0	0.38	0.00	1	0	0.72	0.00	2	0	0.55	0.00
Alteración de la atención	11	869	782					19	1	0.48	0.01					19	1	0.48	0.01
Diarrea	4	285	289	38	7.5	0.72	0.28	27	19	0.39	0.20	36	7.5	0.70	0.28	101	34	0.47	0.22
Dissociación	10	1219	939					13	0	0.56	0.09	98	6	0.10	0.01	111	6	0.44	0.07
Infecciones urinarias	5	804	588	36	21	0.53	0.34	48	46	0.58	0.59	47	30	0.05	0.07	131	97	0.44	0.40
Caidas	4	665	403	1	0	0.02	0.00	3	2	1.15	0.81	101	51	0.10	0.10	105	53	0.42	0.31
Alteraciones en las articulaciones	3	325	269									48	28	0.38	0.03	48	28	0.38	0.03
Desorientación	2	541	330					20	2	0.37	0.05					20	2	0.37	0.05
Parestesia/Entumecimiento	2	58	56	19	7.5	0.36	0.28	3	0	0.29	0.00	23	7.5	0.45	0.28	45	15	0.37	0.19
Depresión	4	405	349					21	7	0.44	0.29	66	26	0.07	0.05	87	33	0.36	0.24
Estreñimiento	2	310	304	28	9	0.48	2.36	8	1	0.32	0.07	9	4	0.17	0.15	45	14	0.36	1.00
Trastornos de visión	9	844	785	20	4	0.63	0.07	8	1	0.18	0.01	13	5	0.13	0.44	41	10	0.31	0.17
Confusión	4	205	204					13	2	0.31	0.16					13	2	0.31	0.16
Insomnio	3	708	500	0	2	0.00	1.82	8	10	0.18	0.22	1	2	0.72	1.44	9	14	0.30	1.16
Dolor (oral)	2	201	202					9	14	0.28	1.13					9	14	0.28	1.40
Sensación de anomalía	3	323	303					6	2	0.25	0.02					6	2	0.25	0.10
Disgeusia	10	1209	975					11	2	0.24	0.08					11	2	0.24	0.08
Alucinaciones	8	1179	755					5	2	0.24	0.02					5	2	0.24	0.02
Paranoia	4	597	434					3	2	0.21	0.02					3	2	0.21	0.02
Recaídas en EM	3	359	248	1	3.5	0.02	0.13	7	6	0.10	0.07	1	3.5	0.02	0.13	9	13	0.06	0.10
Dolor (abdominal)	2	291	237	1	0	0.02	0.00	4	0	0.14	0.00	0	3	0.00	2.17	5	3	0.05	0.72
Abandonos por eventos adversos	14	1461	1172	35	9	0.58	0.07	48	20	0.35	0.15	7	0	0.05	0	91	29	0.37	0.09
												1*	0	0.72	0.00				
<b>Todos los eventos adversos</b>	<b>14</b>	<b>1782</b>	<b>1329</b>	<b>1104</b>	<b>404</b>	<b>1.43</b>	<b>1.26</b>	<b>1102</b>	<b>563</b>	<b>0.83</b>	<b>0.37</b>	<b>1831</b>	<b>728.5</b>	<b>1.69</b>	<b>0.84</b>	<b>4037</b>	<b>1695.5</b>	<b>0.83</b>	<b>0.54</b>
<b>Porcentaje de eventos adversos respecto al total</b>				<b>73%</b>	<b>27%</b>			<b>66%</b>	<b>34%</b>			<b>72%</b>	<b>28%</b>			<b>70%</b>	<b>30%</b>		

\*Datos de THC oral (nabilona). Según el estudio (Turcotte et al. 2015), los eventos adversos más frecuentes en este grupo fueron: mareo (62.5%); somnolencia y sequedad de boca (50%).

## 7.6 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Para esta RS-MA se consideraron las siguientes variables a tener en cuenta:

- *Modificación del modelo de análisis empleado (empleo de modelo de efectos fijos en lugar de efectos aleatorios)*. Como se ha explicado anteriormente, la ponderación en cada uno de estos modelos de análisis se basa en parámetros diferentes, lo que podría provocar resultados divergentes entre ambos modelos, restando credibilidad al análisis realizado.
- *Modificación de los estudios incluidos en función del número de pacientes*. Los estudios incluidos en esta RS-MA disponen de cantidades muy diferentes de participantes, lo que hace que este sea un factor a tener en cuenta en la posible validez de sus resultados. Para realizar este análisis se evaluó el impacto de excluir de los MA los estudios con una cantidad de pacientes inferior o igual a 50. Estos estudios fueron Killestein 2002, Svendsen 2004, Aragona 2009 y Turcotte 2015.
- *Modificación de los estudios incluidos en función de la duración*. Los estudios incluidos también tenían duraciones muy variadas y se consideró necesario evaluar cómo esto podía afectar a la RS-MA. Para realizar este análisis se evaluó el impacto de excluir los estudios con una duración de la intervención del tratamiento inferior o igual 4 semanas, los cuales fueron Killestein 2002, Vaney 2004, Svendsen 2004, Rog 2005 y Aragona 2009.
- *Modificación de los estudios incluidos en función de riesgo del sesgo de cegamiento de participantes y personal (blinding of participants and personnel)*. Tras el análisis de sesgos de los estudios, se detectó que existían dos estudios (Vaney 2004 y Novotna 2011) que fueron evaluados con un alto riesgo de sesgo por la baja confianza en la metodología del cegamiento empleado durante los estudios, por lo que se decidió analizar el impacto de estos dos estudios en los resultados de nuestra revisión.
- *Modificación de los estudios incluidos en función del riesgo de sesgo de notificación selectiva (selective reporting)*. Se evaluaron dos estudios con alto riesgo de sesgo en cuanto a notificación selectiva de sus resultados proporcionados, (Killestein 2002 y Collin 2007), por lo que se decidió analizar el impacto de estos dos estudios en los resultados de nuestra revisión.

En las figuras siguientes pueden verse los resultados obtenidos en cada caso de forma resumida, así como una gráfica donde se reflejan de forma visual para una mejor comprensión.

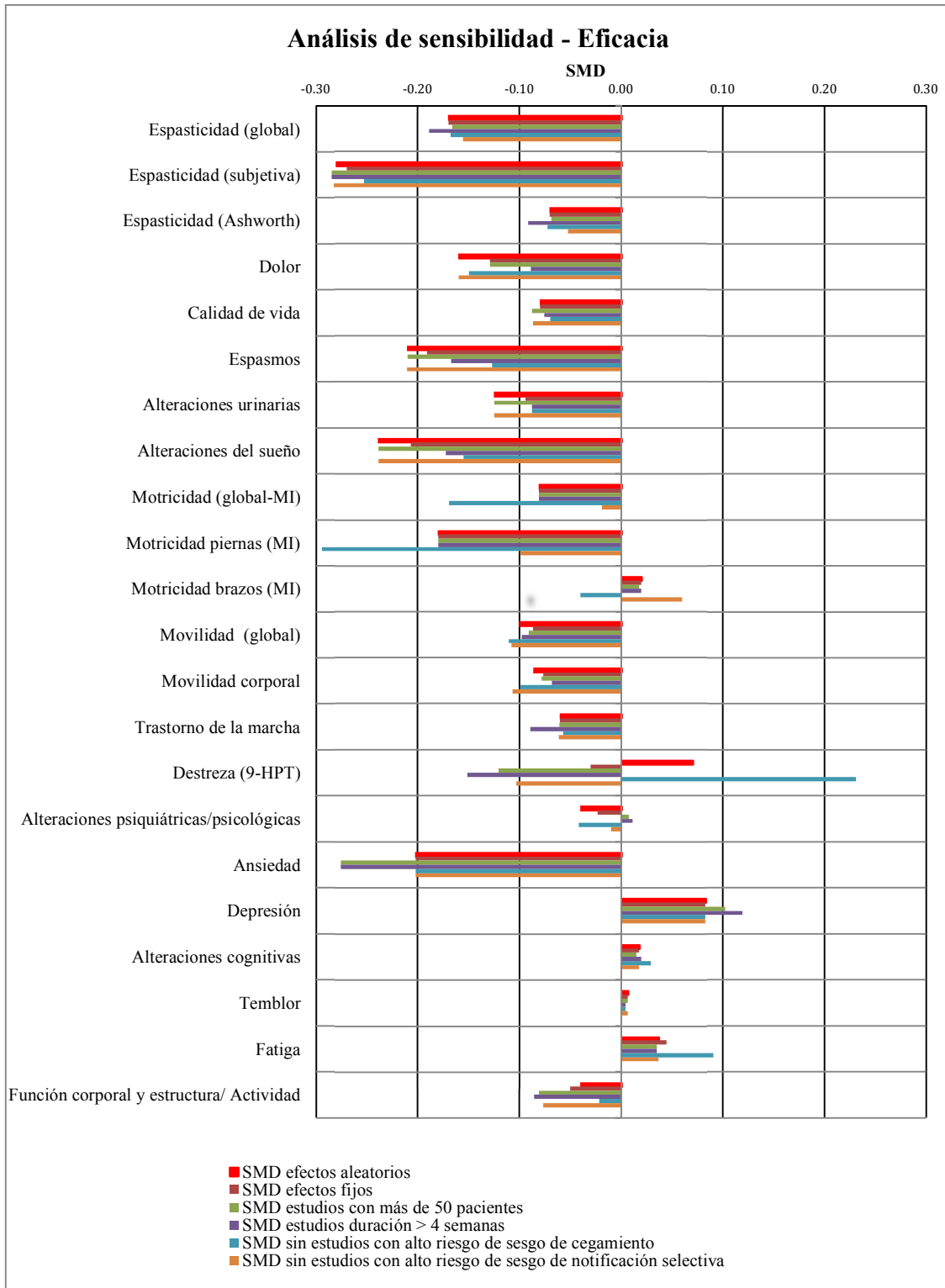
### 7.6.1 Análisis de sensibilidad de eficacia

El cegamiento parece ser la causa principal de las diferencias encontradas en los MA de motricidad (global-MI), motricidad piernas (MI), motricidad brazos (MI) y destreza (9-HPT); viéndose también afectado este último por la variación de modelo estadístico (cambio a efectos fijos), estudios con más de 50 pacientes y estudios con duración mayor a 4 semanas.

En la tabla 7.5 y en la figura 7.7 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad. En ambas pueden verse también los resultados obtenidos en los MA anteriores obtenidos mediante el modelo de análisis de efectos aleatorios (v. apartado 7.3) para facilitar la comparación.

**Tabla 7.5** Análisis de sensibilidad de eficacia

Variable	SMD obtenida en metaanálisis					
	Efectos aleatorios	Efectos fijos	Estudios con más de 50 pacientes	Estudios duración > 4 semanas	Sin estudios con alto riesgo sesgo cegamiento partícip/personal	Sin estudios con alto riesgo sesgo de notificación selectiva
Espasticidad (global)	-0.17	-0.17	-0.17	-0.19	-0.17	-0.16
Espasticidad (subjativa)	-0.28	-0.27	-0.28	-0.28	-0.25	-0.28
Espasticidad (Ashworth)	-0.07	-0.07	-0.07	-0.09	-0.07	-0.05
Dolor	-0.16	-0.13	-0.13	-0.09	-0.15	-0.16
Calidad de vida	-0.08	-0.08	-0.09	-0.08	-0.07	-0.09
Espasmos	-0.21	-0.19	-0.21	-0.17	-0.13	-0.21
Alteraciones urinarias	-0.12	-0.09	-0.12	-0.09	-0.09	-0.12
Alteraciones del sueño	-0.24	-0.21	-0.24	-0.17	-0.15	-0.24
Motricidad (global-MI)	-0.08	-0.08	-0.08	-0.08	-0.17	-0.02
Motricidad piernas (MI)	-0.18	-0.18	-0.18	-0.18	-0.29	-0.10
Motricidad brazos (MI)	0.02	0.02	0.02	0.02	-0.04	0.06
Movilidad (global)	-0.10	-0.09	-0.09	-0.10	-0.11	-0.11
Movilidad corporal	-0.09	-0.08	-0.08	-0.07	-0.10	-0.11
Trastorno de la marcha	-0.06	-0.06	-0.06	-0.09	-0.06	-0.06
Destreza (9-HPT)	0.07	-0.03	-0.12	-0.15	0.23	-0.10
Alteraciones psiquiátricas/psicológicas	-0.04	-0.02	0.01	0.01	-0.04	-0.01
Ansiedad	-0.20	-0.20	-0.28	-0.28	-0.20	-0.20
Depresión	0.08	0.08	0.10	0.12	0.08	0.08
Alteraciones cognitivas	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02
Temblor	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.01
Fatiga	0.04	0.04	0.03	0.03	0.09	0.04
Función corporal y estructura/Actividad	-0.04	-0.05	-0.08	-0.09	-0.02	-0.08



**Figura 7.6** Análisis de sensibilidad en eficacia

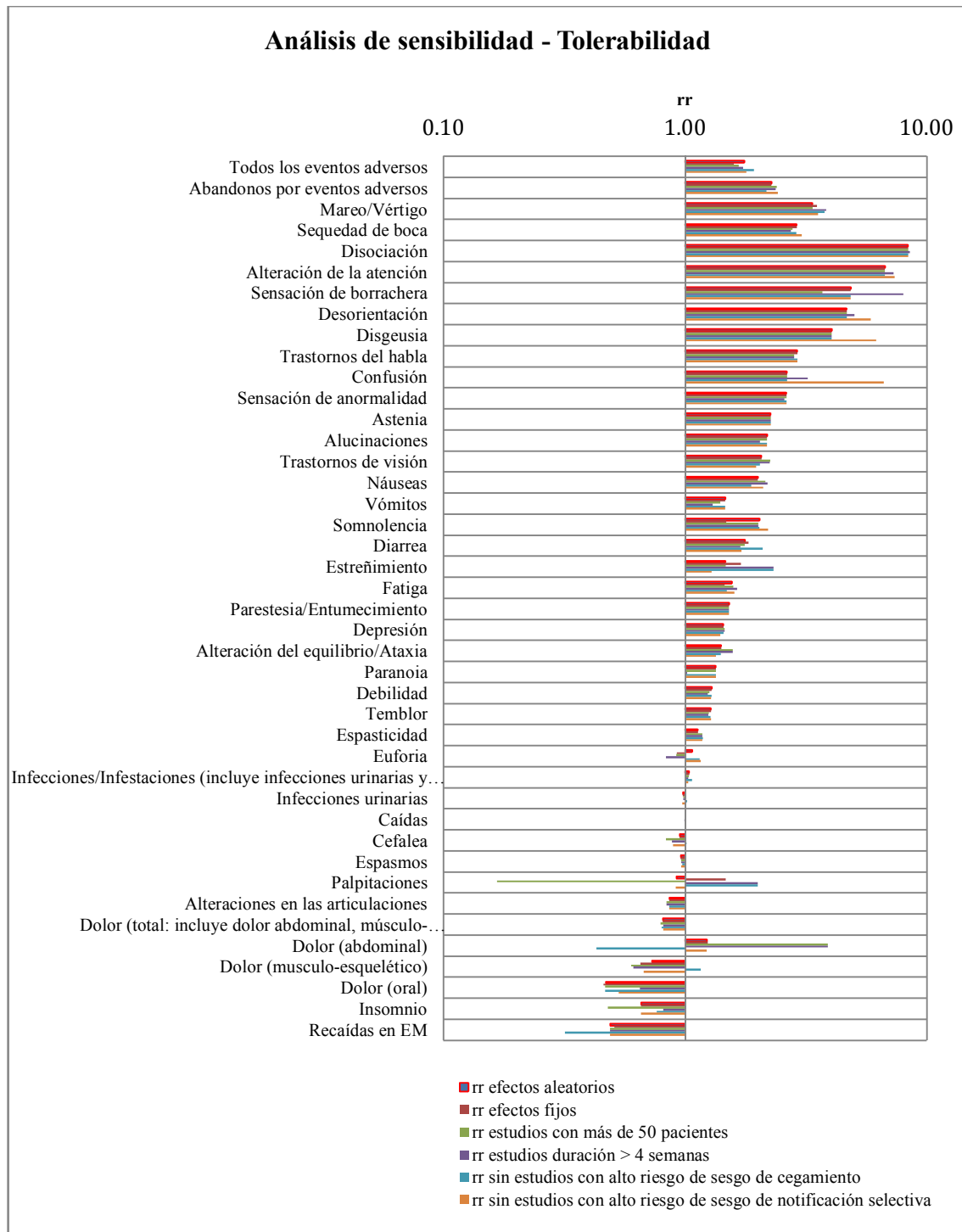
## 7.6.2 Análisis de sensibilidad de tolerabilidad

La duración del estudio en sensación de borrachera; el sesgo de notificación selectiva en confusión; el número de pacientes, duración del estudio y cegamiento en los casos de dolor (abdominal) y palpitations, este último junto con el cambio a modelo de efectos fijos, parecen ser las causas de las diferencias encontradas en los MA de sensibilidad.

**Tabla 7.6** Análisis de sensibilidad de tolerabilidad

Variable	rr obtenido en metaanálisis de sensibilidad					
	Efectos aleatorios	Efectos fijos	Estudios <sup>^</sup> 50 pacientes	Estudios <sup>^</sup> 4 duración semanas	Sin estudios alto riesgo sesgo de cegamiento	Sin estudios alto riesgo sesgo de notificación selectiva
Todos los eventos adversos	1.76	1.59	1.67	1.74	1.93	1.79
Abandonos por eventos adversos	2.28	2.28	2.39	2.37	2.17	2.42
Mareo/Vértigo	3.36	3.52	3.36	3.83	3.78	3.55
Sequedad de boca	2.90	2.90	2.79	2.74	2.89	3.04
Disociación	8.36	8.36	8.36	8.49	8.36	8.36
Alteración de la atención	6.71	6.71	6.71	7.29	6.71	7.35
Sensación de borrachera	4.85	4.85	3.70	8.01	4.85	4.85
Desorientación	4.66	4.66	4.66	5.02	4.66	5.87
Disgeusia	4.05	4.05	4.05	4.05	4.05	6.18
Trastornos del habla	2.91	2.91	2.82	2.82	2.91	2.91
Confusión	2.64	2.64	2.64	3.22	2.64	6.64
Sensación de anormalidad	2.62	2.62	2.62	2.57	2.62	2.62
Astenia	2.26	2.26	2.26	2.26	2.26	2.26
Alucinaciones	2.19	2.19	2.19	2.04	2.19	2.19
Trastornos de visión	2.07	2.07	2.25	2.24	2.04	1.97
Náuseas	2.00	2.00	2.15	2.20	1.88	2.11
Vómitos	1.47	1.47	1.40	1.30	1.47	1.47
Somnolencia	2.03	1.48	2.00	2.01	2.03	2.21
Diarrea	1.77	1.83	1.77	1.70	2.09	1.71
Estreñimiento	1.47	1.70	1.47	2.33	2.33	1.29
Fatiga	1.56	1.46	1.58	1.64	1.49	1.60
Parestesia/Entumecimiento	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
Depresión	1.44	1.44	1.45	1.45	1.44	1.40
Alteración del equilibrio/Ataxia	1.41	1.41	1.58	1.58	1.41	1.34
Paranoia	1.34	1.34	1.34	1.02	1.34	1.34
Debilidad	1.29	1.29	1.26	1.24	1.29	1.28
Temblor	1.28	1.28	1.26	1.25	1.28	1.28
Espasticidad	1.13	1.13	1.18	1.18	1.19	1.18
Euforia	1.07	0.93	0.92	0.83	1.15	1.16
Infecciones/Infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras)	1.04	1.04	1.04	1.03	1.07	1.03
Infecciones urinarias	0.98	0.98	0.98	0.98	1.02	0.97
Caídas	1.00	1.00	1.00	0.99	1.00	1.00
Cefalea	0.95	0.95	0.84	0.88	1.02	0.89
Espasmos	0.96	0.96	0.96	0.96	0.97	0.96
Palpitations	0.92	1.47	0.17	2.00	2.00	0.92
Alteraciones en las articulaciones	0.86	0.86	0.84	0.84	0.86	0.86
Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético oral y otros)	0.81	0.81	0.79	0.81	0.80	0.81
Dolor (abdominal)	1.23	1.24	3.89	3.89	0.43	1.23
Dolor (musculo-esquelético)	0.73	0.65	0.60	0.61	1.16	0.68
Dolor (oral)	0.47	0.46	0.47	0.65	0.47	0.53
Insomnio	0.66	0.66	0.48	0.81	0.76	0.66
Recaídas en EM	0.49	0.51	0.49	0.49	0.32	0.49

La siguiente gráfica muestra los resultados de la tabla 7.6:



**Figura 7.7** Análisis de sensibilidad en tolerabilidad









## 8 DISCUSIÓN

### 8.1 RESULTADOS DE EFICACIA

En este apartado se discutirán los resultados de los MA con diferencias significativas (tabla 8.1), junto con otras variables en la EM de especial objeto de estudio en el ámbito clínico, como la espasticidad (Ashworth), CdV y alteraciones urinarias, aunque estas no muestran diferencias significativas en nuestros resultados.

**Tabla 8.1** Variables con resultados significativos de los MA realizados

Variable	N estudios	N Pacientes		SMD			
		Cannabinoides	Placebo	CE oral	CE oromucoso (Sativex®)	THC oral (dronabinol)	Cannabinoides
Espasticidad (global)	9	1186	908	-0.08	-0.18	-0.23	-0.17
Espasticidad (subjettiva)	6	1097	835	-0.34	-0.27	-0.32	-0.28
Dolor	7	739	729	-0.29	-0.09	-0.59	-0.16
Espasmos	7	862	795	-0.41	-0.13		-0.21
Alteraciones del sueño	7	772	762	-0.21	-0.25		-0.24
Trastorno de la marcha	6	862	654	0.09	-0.15	-0.002	-0.06
Destreza (9-HPT)	4	170	162	-0.08	-0.12	1.15	0.07
Función corporal y estructura/Actividad	10	1075	784	0.11	-0.15	0.17	-0.04

■ Diferencias significativas a favor del tratamiento.  
 ■ Diferencias significativas a favor de placebo.

El resto de variables que no mostraron diferencias significativas fueron: motricidad (global-MI), motricidad piernas (MI), motricidad brazos (MI), movilidad (global), movilidad corporal, alteraciones psiquiátricas/psicológicas, ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas, temblor y fatiga.

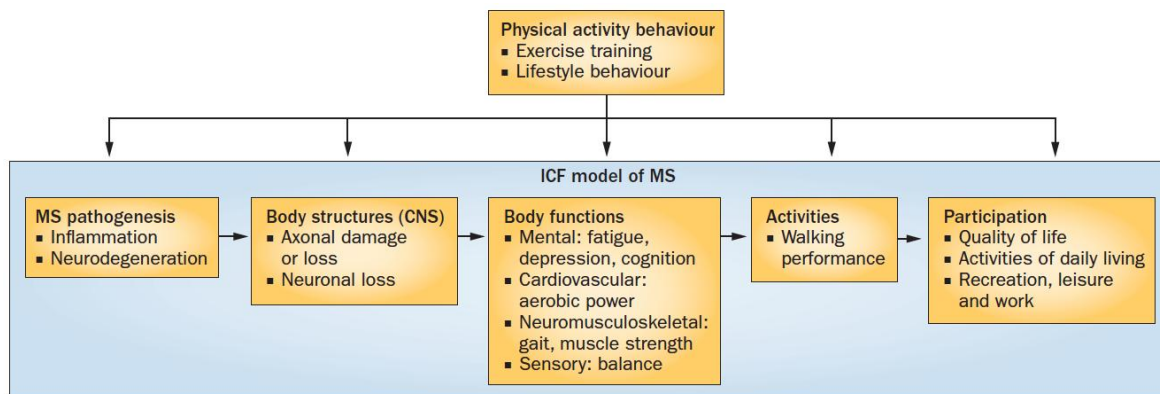
La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de diferentes patologías, además de la EM, se ha estudiado en diferentes revisiones (Corey 2005; Russo 2008; Grotenhermen & Müller-Vahl 2012; Hill 2015). Un ejemplo es la RS de Ben Amar (Ben Amar 2006), que analizó la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides en 72 estudios, 12 de ellos de pacientes con EM (5 en nuestra RS-MA).

Otro ejemplo es la RS de la *American Academy of Neurology* (AAN) (Koppel et al. 2014). En este estudio se analizó, de forma separada, la eficacia de los cannabinoides en espasticidad, dolor central y espasmos dolorosos, alteraciones urinarias y movimientos involuntarios en pacientes con EM. En el caso de *espasticidad*, revisó 17 estudios (8 y 9 de ellos incluidos y descartados respectivamente en nuestra RS-MA), concluyendo que tanto la administración de CE oral, CE oromucoso como de THC oral reduce la espasticidad subjetiva evaluada por el propio paciente; mientras que además, CE oromucoso podría ser efectivo también en la reducción a largo plazo (1 año) de la espasticidad objetiva (Ashworth). En *dolor central y espasmos dolorosos* tomó los datos de 13 estudios (8 de ellos incluidos en nuestra RS-MA). Concluye que CE oral es efectivo en el tratamiento de estos síntomas, mientras que CE oromucoso y THC podrían serlo. Para la evaluación de las *alteraciones urinarias* analizó 5 estudios (3 de ellos incluidos en nuestra RS-MA), concluyendo que CE oromucoso podría ser efectivo en la mejoría del número de vaciados/día. Finalmente, en el caso de *movimientos involuntarios* revisó los resultados de 6 estudios (4 y 2 incluidos y excluidos de nuestra RS respectivamente), concluyendo una posible ineffectividad de CE oral y oromucoso.

Una RS-MA (Whiting et al. 2015) revisó un total de 79 ECA (náuseas y vómitos por quimioterapia, estimulación del apetito en el VIH/SIDA, dolor crónico, espasticidad en EM o paraplejia, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, psicosis, glaucoma o síndrome de Tourette). Esta se comentará en cada apartado correspondiente.

Más concretamente, la mejora de síntomas específicos de la EM con cannabinoides ha sido el principal objeto de estudio en diferentes revisiones (Perras C 2005; Leussink et al. 2012; Oreja-Guevara 2012; Moreno Torres et al. 2014; Rekanđ 2014; Smith 2010; Syed et al. 2014). Por ejemplo, Rog evaluó 28 estudios (7 de ellos incluidos en esta RS-MA), aunque algunos estudios también incluían pacientes con otras patologías, en los que se analizó la mejoría en espasticidad, dolor neuropático, alteraciones urinarias y temblor; obteniendo resultados no concluyentes (Rog 2010). Basinski (Basinski et al. 2014) revisó 16 estudios ECA, concluyendo, como nosotros, que los nabiximoles (CE oromucoso) podrían reducir los síntomas subjetivos de la espasticidad, así como que el dronabinol es efectivo en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM. La RS de Lakhan (Lakhan & Rowland 2009) analizó 6 ECA (5 de ellos analizados en nuestra RS-MA), y concluye, como nosotros que la administración de CE (THC/CBD) puede reducir la espasticidad subjetiva; mientras que la espasticidad objetiva no muestra mejoras significativas.

El ejercicio se presenta como una alternativa o coadyuvante del tratamiento farmacológico. En este sentido, una revisión (Motl & Pilutti 2012) analizó los beneficios del ejercicio en la fatiga, depresión, funciones cognitivas, función neuromusculoesquelética, función cardiovascular, movimiento y funciones sensoriales, CdV y actividades de la vida diaria (AVD). La siguiente figura, relaciona los efectos del ejercicio con las dimensiones según el modelo ICF de la OMS (v. apartado apartado 2.12) (World Health Organization 2001) que se ven afectadas en la patogénesis de la EM.



**Figura 8.1** Interacciones entre el ejercicio y el modelo ICF en la patogénesis de la EM.

*The ICF model outlines the consequences of MS pathogenesis, including effects on structure and function of the body, and on patient activities and participation. Exercise could have beneficial effects at each of these stages, from influences on cellular processes, such as reduction of inflammation, to improved patient participation in the community. Abbreviations: ICF, International Classification of Functioning, Disability and Health; MS, multiple sclerosis (Motl & Pilutti 2012).*

Según esta revisión, hay un efecto beneficioso evidente en fatiga, equilibrio, marcha y CdV; sin embargo, este resultado no es contundente. No hay evidencia de beneficio en inflamación, neurodegeneración, pérdida axonal y neuronal, depresión, función cognitiva, AVD y recreo, placer y trabajo; aunque tampoco hay evidencia de un efecto negativo.

Otra revisión es la RS donde se analizó la eficacia de otros tratamientos farmacológicos en los síntomas de espasticidad y dolor EM (Beard et al. 2003). Se comentarán los resultados en los apartados siguientes de espasticidad y dolor.

A continuación se discutirán de forma concreta los resultados obtenidos en las principales variables de interés.

### 8.1.2 Eficacia en espasticidad

La espasticidad es una de las alteraciones motoras más frecuentes en los pacientes de EM. Como se ha comentado anteriormente en otros capítulos, en esta alteración se ven implicados los neurotransmisores glutamato y GABA. También se ha implicado la proyección cerúleo-espinal, la cual modula la actividad de las motoneuronas espinales adrenérgicas. Existen evidencias experimentales en estudios con animales que indican que el receptor CB1 desempeña un papel importante en la modulación de la espasticidad muscular (Pryce et al. 2014). Una activación de los receptores CB1 resulta en una disminución del tono muscular. De hecho, los cannabinoides están aprobados para el tratamiento de la espasticidad en EM.

Para la valoración de esta variable se disponía de datos de escalas subjetivas (VAS, NRS, cuestionario dicotómico) y la escala de Ashworth/Ashworth Modificada. En las escalas subjetivas es el propio paciente quien da su impresión acerca de su afectación; mientras que en las de Ashworth es el clínico experimentado quien evalúa la espasticidad del paciente. Otra diferencia

entre estas herramientas es la gran frecuencia de utilización de las escalas de Ashworth en la práctica clínica.

Por consiguiente, se decidió realizar un MA con todas las escalas (Espasticidad (global)). Además, también se hicieron dos MA por separado. En el primero se analizaron los resultados de las subjetivas; mientras que en el segundo se analizaron los resultados de las escalas de Ashworth. El objetivo de esta decisión fue poder valorar la diferencia de resultados entre unas y otras mediciones.

En los MA de espasticidad subjetiva se observan diferencias significativas a favor de los tratamientos. Sin embargo, parece que los cannabinoides no demuestran eficacia evidente en el tratamiento de la espasticidad evaluada de una forma más objetiva por el clínico. La diferencia entre los resultados podría ser debida a que una pequeña mejora en un síntoma tan molesto e invalidante como la espasticidad, se refleja en una valoración mucho más positiva por parte del paciente.

En cuanto a RS-MA publicadas, Wade (Wade et al. 2010) analizó 3 estudios (todos en nuestra RS-MA) (Wade et al. 2004; Collin et al. 2007; Collin et al. 2010). Sus resultados muestran que la espasticidad evaluada con escalas VAS y NRS experimenta una mejora estadísticamente significativa a favor de CE oromucoso (Sativex®) (SMD = -0.32, 95% CI [-0.61, -0.04]). Estos datos concuerdan con nuestros resultados para el mismo CE oromucoso (SMD = -0.27, 95% CI [-0.44, -0.10]).

Otro estudio (Wade et al. 2006), es una continuación a largo plazo del estudio Wade (2004), incluido en esta RS-MA. Sus resultados confirman el mantenimiento de los beneficios de CE oromucoso (Sativex®) a largo plazo en espasticidad.

Algunos estudios observacionales reportaron datos de eficacia del CE oromucoso en síntomas de la EM (Lorente Fernández et al. 2014; Koehler et al. 2014). Otro estudio observacional de 3-4 meses de 276 pacientes, *MObility ImproVEments with Spasticity in Multiple Sclerosis* (MOVE) 2, concluyó que la espasticidad en pacientes con EM resistente mejora con la administración de CE oromucoso (Sativex®) ( $6.1 \pm 1.8$  a  $5.2 \pm 2.0$  puntos). De nuevo, la escala utilizada fue NRS. (Flachenecker et al. 2014b). La prolongación de 12 meses del MOVE2 (Flachenecker et al. 2014a), confirma la eficacia y tolerabilidad de los nabiximoles en el tratamiento de la espasticidad en EM resistente. La evaluación se realizó mediante una escala NRS, reportando mejoras significativas. Otro estudio, abierto a largo plazo (6 semanas + 334 días) con 146 pacientes con EM concluyó que la administración de CE oromucoso (Sativex®) mejora la espasticidad evaluada mediante escala NRS (Serpell et al. 2013).

En cuanto a otros tratamientos farmacológicos, se observa que hay una evidencia limitada en la efectividad de los fármacos orales baclofeno, dantroleno, diazepam y tizanidina. Aunque el perfil de efectos adversos de la tizanidina es diferente, causando menor debilidad muscular, esta no parece ser más efectiva que los otros tres fármacos. La toxina botulínica y el baclofeno intratecal se han mostrado eficaces en la reducción de la espasticidad y están asociados a beneficio funcional (Beard et al. 2003).

En la misma línea de investigación, otra RS (Shakespeare et al. 2009) no obtiene resultados concluyentes sobre la eficacia de los agentes antiespásticos estudiados (baclofeno, dantroleno, tizanidina, toxina botulínica, vigabatrina, prazepam, treonina y cannabinoides).

Whiting, (Whiting et al. 2015) analizó la espasticidad por EM o paraplejia. Para ello realizó el análisis, como nosotros, de las escalas de Ashworth/Ashworth modificada y escalas de calificación numérica. En el MA de Ashworth (5 estudios, 4 en nuestra RS-MA) se incluyeron 1 134 pacientes con EM y lesión medular. Los tratamientos fueron los mismos que los nuestros (CE oral, CE oromucoso (Sativex®) y THC oral (dronabinol)).

Sus resultados no muestran diferencias significativas (MD ponderada = -0.12, 95% CI [-0.24, 0.01]; equivalente a una SMD = -0.11, 95% CI [-0.23, 0.01]), coincidiendo con los nuestros (SMD = -0.07, 95% CI [-0.17, 0.02]).

Los cannabinoides (nabilona y nabiximoles) también se asociaron con una mayor mejora promedio en la espasticidad evaluado utilizando escalas de calificación numérica (MD ponderada = -0.76, 95% CI [-1.38, -0.14] en 3 estudios. En este caso, no es posible una comparación directa al no proporcionar los datos necesarios para el cálculo de la SMD, pero al igual que en nuestro caso, las escalas subjetivas parecen reflejar una mayor eficacia del tratamiento.

Se han publicado otras RS sobre la eficacia de los fármacos no cannabinoides utilizados en el tratamiento de la espasticidad, aunque estas no están orientadas específicamente a pacientes con EM, mostrando que los relajantes musculares de acción central (baclofeno y tizanidina) mejoran la espasticidad medida según la escala de Ashworth, en pacientes que han sufrido un ictus, comparados con placebo. El dantroleno, por otro lado, no parece ser eficaz (Montané et al. 2004). El diazepam y el ketazolam disminuyen los síntomas en pacientes con espasticidad (Primaria. 2009).

### 8.1.3 Eficacia en dolor

Una de las indicaciones más estudiadas de los cannabinoides es el tratamiento del dolor. Este, como se ha comentado es un síntoma del que aquejan más del 50% de los pacientes en EM, posiblemente, muy relacionado con la espasticidad.

La activación de receptores cannabinoides, principalmente de ciertas partes de la médula espinal y sustancia gris periacueductal, produce el efecto analgésico.

La evaluación del dolor se realizó mediante las escalas PDI, BPI, NRS, VAS, CRS, y las subescalas *SF-36-Bodily pain* y *MSSS-88-Pain and discomfort*; las cuales miden diferentes aspectos del dolor e incluso diferentes tipos de este, valorando algunas dolor neuropático y otras dolor general. Además, escalas como PDI, BPI y *SF-36-Bodily pain* miden la gravedad del dolor y el grado en que este interfiere con dimensiones comunes de sensación y función, evaluando el impacto del dolor en la CdV.

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre los tratamientos y el placebo (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (SMD = -0.29, 95% CI [-0.53, -0.05]) y entre THC oral (dronabinol) y placebo (SMD = -0.59, 95% CI [-1.16, -0.01]) con una reducción del dolor.

Los resultados de CE oral y THC oral, aunque confirman la capacidad demostrada analgésica de los cannabinoides, deben interpretarse en este caso con cierta cautela, ya que tan solo hay un estudio en el MA.

En la RS-MA realizada por Iskedjian (Iskedjian et al. 2007) se analizaron los resultados de 7 estudios ECA (4 de ellos en nuestra RS-MA) que estudiaban el tratamiento del dolor neuropático con cannabinoides en pacientes con EM, si bien 4 de estos estudios incluían pacientes con otras patologías con dolor neuropático como síntoma principal. Los tratamientos que se evaluaron fueron THC/CBD espray bucal, CBD oral y dronabinol. Sus resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre todos los tratamientos y placebo.

Aunque esta RS-MA proporciona sus resultados en forma de MD (MD = -0.8) con el ánimo de poder comparar sus datos con los nuestros, se realizó el cálculo de la SMD por nuestra parte. De esta forma, se obtuvo la SMD de los resultados de Iskedjian, cuyo valor fue -0.18 para los cannabinoides como grupo *vs.* placebo. No se pudo realizar el cálculo para los tratamientos individuales por falta de datos. Puede observarse que estos resultados coinciden con los nuestros (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en el análisis de Iskedjian se incluye un grupo de tratamiento con CBD, no incluido en nuestra RS-MA.

Volviendo a comentar el estudio de Wade (Wade et al. 2006), se observa que sus resultados no confirman los beneficios de CE oromucoso (Sativex®) a largo plazo en dolor. De la misma forma, nuestros resultados tampoco lo hacen.

La RS-MA antes comentada (Whiting et al. 2015), analiza el dolor crónico en distintas patologías (28 estudios, de los cuales 8 fueron metaanalizados, 7 de ellos en dolor neuropático). Los tratamientos fueron nabiximoles, THC fumado, nabilona, THC pulverización bucal, dronabinol, cannabis vaporizado, ácido ajulémico y THC oral. El número medio de pacientes que informaron de una reducción en el dolor de al menos 30% fue mayor con cannabinoides que con placebo (OR = 1.41, CI 95% [0.99, 2.00]; equivalente a una SMD calculada por nuestra parte a partir de los datos del estudio de -0.19, 95% CI [-0.38, 0.01]). Estos resultados están en línea con los nuestros (SMD = -0.16, 95% CI [-0.33, 0.01]). Concretamente, en dolor neuropático (OR = 1.38, 95% CI [0.93, 2.03]; equivalente a una SMD = -0.18, 95% CI [-0.39, 0.04]), los resultados muestran mejora con cannabinoides, pero las diferencias no son significativas. En este caso, no podemos comparar con los resultados obtenidos en nuestro MA, puesto que muchas de las escalas incluidas en él no diferencian entre el tipo de dolor.

El tratamiento del dolor con otros principios activos diferentes a los cannabinoides se evaluó en la RS ya comentada de Beard (Beard et al. 2003). Entre los fármacos evaluados se encuentran la carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, antidepresivos tricíclicos, corticosteroides y corticotropina (ACTH), baclofeno (oral e intratecal), amantadina, misoprostol, octreótido (intratecal), bupivacaína (intratecal), acetazolamida, morfina (intratecal), lidocaína y mexiletina, y otros tratamientos (decompresión microvascular en la neuralgia trigeminal, neulolisis, estimulación de la médula espinal, electroestimulación transcutánea (TENS) y talamotomía.

A pesar de la variedad de tratamientos para el dolor en la EM, algunos de ellos bien establecidos en el uso clínico, los resultados de esta RS muestran una falta de evidencia investigadora, ya que no fue posible incluir ningún estudio ECA cuyo objetivo primario fuera buscar la efectividad del tratamiento en el dolor. Sin embargo, esto no implica que algunos de los fármacos no sean



efectivos. Por ejemplo, la carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, baclofeno (dolor asociado a espasticidad), amantadina, misoprostol, acetazolamida, morfina (intratecal), y lidocaína y mexiletina parecen ser efectivos según los estudios incluidos en la RS.

### 8.1.4 Eficacia en calidad de vida

La CdV es un aspecto complejo de analizar en pacientes con EM ya que resulta difícil identificar los dominios específicos que interfieren en mayor medida. No obstante, su valoración proporciona información esencial para mejorar el tratamiento sintomático, incrementar la adhesión al tratamiento y modificar este.

La utilización de cuestionarios de CdV permite valorar el impacto de la EM de una forma más amplia que otras medidas frecuentemente utilizadas en la evaluación de actividad de la enfermedad, como la resonancia magnética, las tasas de recaída y las escalas EDSS o MSFC (Nortvedt & Riise 2003; Olascoaga 2010).

Existen numerosas escalas para evaluar la calidad de vida. Esta RS-MA incluyó las herramientas de SF-36, PGIC, HR-QoL-*Psychological*, GHQ-28/30, UKNDS/GNDS, Barthel, *Fatigue Severity Scale*, QoL-VAS, EQ-5D *Health state index*, EQ-5D *Health status VAS*, I-QOL, PDI, BPI-SF, MSIS-29- *Physical/Psychological*, MSQoL-54-*Physical/Mental health composite*, y las subescalas MSSS-88-*Social functioning* y MSSS-88-*Activities of daily living*.

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo, existiendo una tendencia a favor de cannabinoides como grupo, CE oromucoso y THC oral (dronabinol); mientras que esta tendencia se invierte en el caso de CE oral.

Analizando los resultados incluidos en el MA se observan diferentes tendencias (a favor de placebo o de tratamiento) para una misma escala entre los diferentes estudios. Además, la gran diversidad de escalas utilizadas por los diferentes estudios supone una importante limitación en los resultados obtenidos en este caso. Aunque son muchos los factores implicados en la alteración de la CdV (dolor, fatiga, depresión, ansiedad, movilidad, independencia, afectación laboral, entre otros), debido a la multitud de síntomas que se presenta en los pacientes con EM y la gran variabilidad inter e intrapacientes, se hace difícil una estimación representativa de la afectación de la enfermedad en la CdV de estos pacientes.

Debe comentarse también que entre nuestros estudios, hay algunos de corta duración, hecho que dificulta la correcta evaluación de esta variable, ya que en la CdV intervienen factores cuyo cambio requiere de un largo periodo de mejoría progresiva para alcanzar un nivel reconocible por parte del paciente (relaciones sociales, laborales, independencia, entre otros).

Esto se refleja en los resultados obtenidos en este MA. Siendo objetivos en la interpretación de estos resultados, debe decirse que su fiabilidad está muy limitada por las razones expuestas. Una evaluación agrupada en función de los síntomas individuales podría ayudar a identificar más apropiadamente los cambios en la CdV de estos pacientes.

La mejora de la espasticidad con CE oromucoso (Sativex®) en pacientes con EM, tiene un impacto directamente proporcional en la CdV. (Arroyo et al. 2014). Yo creo que debe ser una revisión narrativa. Sin embargo, estos resultados no se reflejan en los nuestros.

En la ya comentada RS-MA en espasticidad (Wade et al. 2010) parece que esta correlación se cumple en el caso de la mejora de la espasticidad subjetiva con CE oromucoso (Sativex®) y en la evaluación de la CdV evaluada mediante la escala *Global Impression of Change* (GIC) (OR = 1.66, 95% CI [1.19, 2.30]). Sin embargo, el MA realizado de la escala de Ashworth/Ashworth modificada no muestra diferencias significativas, siendo los resultados de los estudios peores en Wade 2004 y mejores en Collin 2007 y Collin 2010.

La mejora en la escala *global impression of change* (3 estudios) fue también mayor en nabiximoles que en placebo (OR = 1.44, 95% CI [1.07, 1.94]). Estos datos siguen la misma dirección que en el caso de Wade 2010 (Whiting et al. 2015).

En nuestro caso, tres estudios con el mismo tratamiento (Wade 2004, Langford 2013 y Tomassini 2014), CE oromucoso (Sativex®), obtienen resultados de mejora en las escalas de medición subjetiva y un empeoramiento en la CdV (aunque Wade 2004 y Tomassini 2014 sí empeoran en la medición de Ashworth). Los estudios en los que podría existir una correlación entre espasticidad subjetiva, Ashworth y CdV son Collin 2007, Collin 2010 y Novotna 2011. No existen diferencias sustanciales en la duración de los estudios entre aquellos en los que la dirección de los resultados de espasticidad no se correlacionan con los de CdV y aquellos en los que sí lo hacen, por lo que este no parece ser un factor determinante en estas diferencias de resultados.

Es posible que la correlación directa entre espasticidad subjetiva-CdV sea debida a que los pacientes participan en estudios que evalúan específicamente la espasticidad como variable principal, por lo que los resultados en la mejora de CdV puedan verse influenciados de forma directa por la mejora en espasticidad, pudiendo ser infraevaluados los cambios en otras afectaciones de la EM. Otra posibilidad, como se comenta en el apartado 8.1.2 de espasticidad, es que una pequeña mejora en un síntoma tan molesto e invalidante como la espasticidad, podría reflejarse en una valoración mucho más positiva por parte del paciente.

Otro tipo de intervenciones pueden ser eficaces en la percepción de mejora de CdV en pacientes con EM según una RS-MA. Así, la autogestión o autoeficacia (7 estudios, SMD = -0.24, 95% CI [-0.10, -0.38]), el ejercicio/rehabilitación (13 estudios, SMD = -0.43, 95% CI [-0.29, -0.57]), el entrenamiento cognitivo (3 estudios, SMD = -0.38, 95% CI [0.26, -1.02]) o la intervención psicológica (3 estudios, SMD = -0.68, 95% CI [-0.45, -0.91]) han demostrado diferentes niveles de eficacia en el MA de esta variable (Kuspinar et al. 2012).

Una RS de 10 estudios concluye que los programas de rehabilitación a corto plazo y alta intensidad tienen una evidencia limitada de mejora a corto plazo. Para programas a largo plazo y de baja intensidad hay una fuerte evidencia de beneficio a largo plazo en la CdV (Khan et al. 2007).

### 8.1.5 Eficacia en espasmos

Los espasmos dolorosos suelen estar asociados a la presencia de espasticidad. La incidencia de espasmos es particularmente frecuente en EM.

En el MA de esta variable se incluyeron escalas NRS, VAS, CRS, diarios, y la subescala MSSS-88-*Muscle spasms*. Estas medían la severidad y la frecuencia de espasmos.

Los resultados muestran diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo a favor del tratamiento (SMD = -0.21, 95% CI [-0.35, -0.07]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oral y placebo (SMD = -0.41, 95% CI [-0.67, -0.16]) y entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.13, 95% CI [-0.26, -0.002]) también con una reducción de los espasmos.

Se observa una correlación entre la reducción de la espasticidad en los MA anteriores y la de los espasmos.

### 8.1.6 Eficacia en alteraciones urinarias

La alteración de las vías urinarias afecta aproximadamente al 78% de los pacientes de EM. Frecuentemente está asociada a la afectación motora de las extremidades inferiores.

Los datos de los artículos incluidos en esta RS-MA valoran la mejoría de las alteraciones urinarias mediante escalas VAS, NRS, cuestionarios, número de episodios de incontinencia y la escala I-QoL. Los resultados no muestran diferencias significativas entre tratamiento y placebo, aunque sí una tendencia a favor del tratamiento, sobretodo en CE oral (SMD = -0.34, 95% CI [-0.71, 0.03]). Esta tendencia podría estar relacionada con la mejora en la espasticidad. No obstante, en este caso, la posible heterogeneidad de las escalas puede ser un factor limitante para la interpretación de estos resultados. Además, en el grupo de CE oral tan solo se incluyó un estudio, por lo que las limitaciones son aún mayores.

Otros fármacos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las alteraciones urinarias. Así, por ejemplo, la desmopresina, utilizada en la *hiperreflexia del detrusor*, muestra mayor eficacia que los cannabinoides en el número de vaciados en 6 h (SMD = -0.60, 95% CI [-0.50, -0.67]), número de vaciados nocturnos (SMD = -0.77, 95% CI [-0.64, -0.88]), volumen de orina en 6 h (SMD = -0.83, 95% CI [-0.71, -0.95]) y volumen de orina en 24 h (SMD = -0.20, 95% CI [-0.11, -0.29]) (Bosma et al. 2005). Este último resultado es menor que el nuestro en CE oral; sin embargo, nuestro resultado engloba todas la afectaciones urinarias, por lo que una comparación directa podría no ser conveniente.

El MA de Bosma analizó por separado diferentes alteraciones urinarias. En nuestro caso, por falta de estudios y concordancia en las diferentes escalas utilizadas se decidió realizar un MA conjunto de todas las escalas. El único estudio que analiza las mismas variables que Bosma es Kavia 2010. En este caso, si comparamos los resultados entre este (número de vaciados nocturnos = -0.36) y el MA de Bosma, puede observarse que la desmopresina tiene mayor eficacia.

### 8.1.7 Eficacia en alteraciones del sueño

Es bien conocido el efecto sedante de los cannabinoides. Los receptores CB1 podrían estar implicados en el aumento de la secreción de melatonina en la glándula pineal. Se ha demostrado que la administración de THC provoca un aumento de los niveles de melatonina 1-2 horas tras su administración a través del aumento de la liberación de norepinefrina (NE) (Lissoni et al. 1986). Esto se produciría cuando los niveles de NE son bajos. Por el contrario, un efecto opuesto se observaría cuando los niveles de este neurotransmisor se encuentran elevados. Los niveles de NE también podrían disminuir tras la administración de THC, CBD y CBN mediante la inhibición directa del enzima arilalquiamina N-acetiltransferasa (*arylalkylamine N-acetyltransferase*,

AANAT) responsable de la síntesis de NE. Este efecto de los fitocannabinoides no estaría mediado por los receptores cannabinoides. (Koch et al. 2006; Pertwee 2014).

La causa de las alteraciones del sueño en pacientes con EM no puede determinarse con exactitud, puesto que puede estar condicionada por la interacción de diversos factores patológicos de la misma enfermedad (dolor o espasticidad, entre otros), o bien puede ser un síntoma de la misma.

En este MA se incluyeron escalas VAS, NRS, diarios y CRS que medían la calidad del sueño, el número de despertares o la capacidad de conciliar el sueño. Debe comentarse el bajo número de estudios incluidos y la heterogeneidad a la hora de evaluar esta variable. Uno de los factores más frecuentes fue la calidad del sueño.

Los resultados muestran diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo, con una reducción de las alteraciones del sueño (SMD = -0.24, 95% CI [-0.42, -0.06]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (SMD= -0.25, 95% CI [-0.50, -0.002]) con una reducción de las alteraciones del sueño. Para el grupo de CE oral se muestra una tendencia también a favor de placebo, aunque se debe comentar que en este grupo tan solo se analizan los resultados de dos estudios.

Volviendo a la RS-MA de Whiting, los cannabinoides (principalmente nabiximoles) mejoran la calidad del sueño (MD ponderada = -0.58 95% CI [-0.87, -0.29] en el MA de 8 estudios) y perturbaciones del sueño (*sleep disturbance*) (MD ponderada = -0.26 95% CI [-0.52, -0.00] en el MA de 3 estudios. Aunque no podemos hacer una comparación directa, estos resultados están en la misma línea que los nuestros (Whiting et al. 2015).

Es posible que esta mejoría se deba al efecto del tratamiento en sí, más que a la mejoría de la enfermedad. Estos resultados concuerdan con los del análisis de tolerabilidad, donde el sueño es uno de las variables presentadas como evento adverso, incrementando el riesgo de somnolencia en el tratamiento con cannabinoides, siendo uno de los más frecuentes.

### **8.1.8 Eficacia en trastorno de la marcha**

La capacidad de movilidad en los pacientes con EM puede resultar ampliamente afectada. Particularmente, el trastorno de la marcha es una alteración frecuente en estos pacientes, pudiendo llegar a la inmovilidad total.

La velocidad de la marcha, en general, ha demostrado ser una medida funcional útil y fiable de la capacidad de caminar. Aunque puede ser menos sensible para detectar cambios entre los pacientes con discapacidad mínima para caminar.

El deterioro de la capacidad caminar puede ser un marcador de la progresión de discapacidad y la enfermedad, y por lo tanto es una medida de resultado importante en el tratamiento y rehabilitación de enfermedades como la enfermedad de EM y de otras enfermedades como el Parkinson. En algunos casos, la medición de la movilidad puede tener una influencia directa en el acceso al tratamiento. Por ejemplo en la EM, la elegibilidad para los medicamentos modificadores de la enfermedad está en parte determinada por la máxima distancia a caminar.

Se realizó un MA conjunto con todos los datos de movilidad. Sin embargo, con el objetivo de evaluar especialmente el trastorno de la marcha, se decidió realizar un MA evaluando esta variable por separado y otro que englobara el resto de escalas utilizadas en los estudios. Así, las escalas *Timed 10-m Walk* y *Timed 25-Foot Walk* se consideraron aparte por su metodología, ya que representaban una evaluación cuantitativa objetiva de la capacidad de caminar. Por esto, las escalas *Walking Score-VAS* y *MSWS-12 Score* no se incluyeron en este MA, dado que son instrumentos de valoración subjetiva por parte del paciente.

Tan solo se observan diferencias significativas para el grupo de CE oromucoso (SMD = -0.15, 95% CI [-0.29, -0.01]).

Una RS-MA de 22 estudios sobre la eficacia del ejercicio en la capacidad de caminar concluye una mejora significativa a favor del ejercicio (SMD = -0.19, 95% CI [-0.28, -0.09]) (Snook & Motl 2009).

La capacidad de caminar (*10-m walk*) evaluada en 2 estudios (ambos en nuestra RS-MA) tras la administración de nabiximoles muestra una mejora (MD ponderada = -0.86 95% CI [-3.08, 1.36]; equivalente a una SMD = -0.07, 95% CI [-0.24, 0.11] calculada por nuestra parte). Estos resultados coinciden con los nuestros, si bien en nuestro MA fueron analizados 2 estudios más en el grupo CE oromucoso (SMD = -0.15, 95% CI [-0.29, -0.01]) (Whiting et al. 2015).

Por otro lado, en un estudio se demostró que la combinación de diferentes terapias de ejercicio reporta una mejora en la marcha tras 10 semanas de ejercicio (MD = 184.3 m en la escala *6-minute walking*, donde se pide al paciente que camine la máxima distancia posible en 6 minutos) (Sangelaji et al. 2014).

### 8.1.9 Eficacia en destreza

Como se ha comentado, la alteración de la destreza puede representar una de las alteraciones motoras. Una de las pruebas más utilizadas para evaluarla es la 9-HPT.

Tras el estudio de todas las escalas, se determinó que no se disponía de ninguna otra escala que evaluara la destreza de forma parecida. Por lo tanto, se realizó un MA evaluando esta variable de forma independiente.

Aunque no se observan diferencias significativas en el resultado global entre los tratamientos y el placebo (SMD = 0.07, 95% CI [-0.31, 0.45]), para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre THC y placebo (SMD = 1.15, 95% CI [0.23, 2.07]) con un empeoramiento de la destreza. A pesar de la tendencia de empeoramiento de la destreza con tratamiento en estos dos resultados, esta tendencia se invierte en los casos de CE oral y oromucoso.

Es evidente la falta de direccionalidad en este MA. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el número de estudios incluidos es bajo (4 estudios) y además, en el caso del THC tan solo pudo incluirse el estudio Killestein 2002. Es posible que el empeoramiento la destreza tras la administración de THC estuviera relacionado con la capacidad de afectación cognitiva conocida por el THC.

Un estudio a simple ciego (evaluador ciego) con 31 pacientes con EM a los que se sometió durante 4 semanas a entrenamiento en casa para mejorar la destreza manual demostró que la destreza manual y las AVD relacionadas con ella mejoraron significativamente (Kamm et al. 2015)

### 8.1.10 Eficacia en función corporal y estructura/actividad

Se incluyeron en este MA la escala EDSS y la MSFC. La EDSS, aunque mide función corporal y estructura (deterioro), está muy influenciada por el concepto de actividad (discapacidad). Igualmente, la MSFC valora la afectación la alteración de la función cognitiva junto con el impacto en discapacidad del trastorno de la marcha y la destreza.

Estas escalas, en conjunto, pueden considerarse indicadoras del impacto que puede tener la EM sobre la pérdida o anormalidad en las funciones psicológicas, fisiológicas o anatómicas; así como de la limitación o pérdida de capacidad para desarrollar una actividad considerada normal para el individuo. Sin embargo, existe cierta controversia sobre la utilización de la EDSS para evaluar la progresión de la enfermedad debido a su poca sensibilidad, siendo más sensible a los cambios la MSFC (Izquierdo & Peña 2003; Cadavid et al. 2010).

Se realizó un MA con los resultados de estas dos escalas. Estas se analizaron de esta forma con el fin de ser fieles lo máximo posible a la clasificación de las escalas de evaluación en EM según la bibliografía consultada, y que se ha detallado en el apartado 2.12. Se pretendía con esto conocer los resultados de las dos escalas más utilizadas en la evaluación de la EM.

La escala GNDS/UKNDS, aunque clasificada como indicadora de actividad (discapacidad) no se incluyó en este MT por evaluar también aspectos de CdV.

Debe comentarse, particularmente en la EDSS, que a pesar de ser una escala muy utilizada en la práctica clínica para evaluar la afectación de la EM y de ser en muchos de los estudios un dato basal, no se reportaron datos finales en la mayoría de los estudios. Tan solo Svendsen (2004) dio los datos finales de EDSS. Además, los resultados de otro artículo (Zajicek 2003) no se pudieron utilizar por estar expresado el tamaño del efecto en HR y no poderse convertir a SMD.

En el caso de la MSFC, Killestein 2002 y Zajicek 2013 dieron los datos globales de resultado. En los demás casos se incluyeron los resultados de las escalas componentes de la MSFC directamente (*timed 10-m walk/timed 25-foot walk*, 9-HPT y PASAT). Un dato a comentar es que el estudio Zajicek 2013 expresó la diferencia de MSFC en cambio anual, por lo que no había información entre el inicio y final del estudio (duración 156 semanas).

Los resultados globales muestran que no hay diferencias significativas entre los tratamientos y el placebo (SMD = -0.04, 95% CI [-0.16, 0.08]). Para los grupos individuales, existen diferencias significativas entre CE oromucoso y placebo (SMD = -0.15, 95% CI [-0.28, -0.01]) con una mejora de la función corporal y estructura/actividad. En los resultados de los grupos CE oral y THC oral puede observarse que la tendencia se invierte, siendo favorable a placebo.

El objetivo de obtener un resultado representativo de la afectación funcional, estructural y en las actividades no se ha cumplido en este caso. Comparando estos resultados con los demás MA de las variables que estarían incluidas en la escala EDSS y MSFC, puede observarse que no existe una correlación evidente entre ellos. Así, por ejemplo, mientras que en el grupo de CE oral de los MA

de movilidad global, movilidad corporal y alteraciones cognitivas hay una tendencia de mejora favor de tratamiento, el resultado del MA de función corporal y estructura/actividad tiene una tendencia de mejora a favor de placebo.

Ocurre lo mismo en el grupo de THC oral, si bien en este caso, el empeoramiento evidente en el caso de destreza (9-HPT) sí sigue la misma dirección.

En el caso de CE oromucoso, debe decirse que se observa, en general, la misma dirección en los resultados de todos los MA que estarían englobados en este último.

## 8.2 RESULTADOS DE TOLERABILIDAD

En los MA realizados para evaluar la tolerabilidad de los cannabinoides se pudieron incluir datos de todos los estudios. En el caso de los estudios Aragona 2009 y Tomassini 2014 se incluyeron los eventos reportados por el primero. Turcotte 2015 solo proporcionó datos de un abandono por cefalea, no pudiendo incluirse ninguno de los datos que reportó sobre la aparición de eventos adversos. Zajicek 2013 fue el único que no mencionó de forma clara el motivo de los abandonos, por lo que no pudo incluirse en el MA correspondiente.

El MA de todos los eventos adversos incluye todos los eventos reportados, excepto los abandonos.

La siguiente tabla muestra los resultados con diferencias significativas:

**Tabla 8.2** Resultados significativos de tolerabilidad.

Variable	N estudios	N Pacientes		Cociente de tasas (rr)				
		Cannabinoides	Placebo	CE oral	CE oromucoso (Sativex®)	THC oral (dronabinol)	THC oral (nabilona)	Cannabinoides
Todos los eventos adversos	14	1782	1329	1.46	1.98	1.54		1.76
Abandonos por eventos adversos	14	1461	1172	2.94	1.96	2.25	2.63	2.28
Mareo/Vértigo	14	1782	1329	2.51	3.31	4.00		3.36
Sequedad de boca	11	1306	1017	3.17	2.24	4.32		2.90
Disociación	4	597	434		9.33	8.14		8.36
Alteración de la atención	4	405	349		6.71			6.71
Sensación de borrachera	4	205	204		3.70	11.0		4.85
Desorientación	5	472	415		4.66			4.66
Astenia	2	310	304	2.13	2.41			2.26
Trastornos de visión	5	789	531	2.31	4.33	1.40	1.40	2.07
Náuseas	9	844	785	2.00	2.16	0.80		2.00
Somnolencia	10	1219	939	1.32	4.06	0.55		2.03
Diarrea	7	1013	747	2.57	1.22	2.47		1.77
Fatiga	10	1209	975	2.60	1.64	1.09		1.56
Alteración del equilibrio/Ataxia	6	727	501	3.50	3.68	1.28		1.41
Debilidad	8	1179	755	1.26	2.28	1.24		1.29
Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético, oral y otros)	8	1276	844	0.85	0.70	0.78		0.81

■ Diferencias significativas: mayor riesgo de eventos adversos en tratamiento.

■ Diferencias significativas: mayor riesgo de eventos adversos en placebo.

Los eventos adversos que no han mostrado diferencias significativas son: alucinaciones, disgeusia, trastornos del habla, confusión, sensación de anormalidad, vómitos, estreñimiento, parestesia/entumecimiento, depresión, paranoia, temblor, espasticidad, euforia, infecciones/infestaciones (incluye infecciones urinarias y otras), infecciones urinarias, caídas, cefalea, espasmos, palpitaciones, alteraciones en las articulaciones, dolor (abdominal), dolor (musculo-esquelético), dolor (oral), insomnio, recaídas en EM.

Los resultados globales muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer eventos adversos ( $rr = 1.76$ , 95% CI [1.48, 2.09]).

Los eventos con mayor riesgo de producirse en caso de tratamiento con cannabinoides vs. placebo son disociación, alteración de la atención, sensación de borrachera, desorientación, mareo/vértigo y sequedad de boca.

Los eventos adversos más frecuentes en caso de tratamiento con cannabinoides fueron mareo/vértigo, palpitaciones, somnolencia, cefalea, sequedad de boca, espasmos, fatiga, euforia y sensación de borrachera. En caso de placebo, los eventos adversos más frecuentes fueron palpitaciones, mareo/vértigo, espasmos, dolor (oral), dolor (total), espasticidad, euforia y cefalea (v. tabla 7.4).

Nótese la diferencia entre la relación tratamiento/placebo ( $rr$ ) y la frecuencia del evento adverso en tratamiento o placebo. Así, por ejemplo, esta diferencia puede observarse claramente en el caso de espasmos. El  $rr$  de espasmos es 0.96, lo que indica que la tasa de eventos en tratamiento y la de placebo son similares, es decir, que hay el mismo riesgo de padecer espasmos en cannabinoides que en placebo. Esto no debe confundirse con la frecuencia del evento, siendo este evento uno de los más frecuentes. Otro ejemplo puede ser alteración de la atención, cuyo  $rr$  en el grupo cannabinoides vs. placebo es 6.71 (hay muchas más probabilidades de sufrir este evento en cannabinoides que en placebo), mientras que la frecuencia es baja (19 eventos en cannabinoides y 1 en placebo) en comparación con espasmos (207 eventos en cannabinoides y 113 en placebo).

Es posible que la frecuencia de espasmos sea debida a la misma enfermedad más que a un efecto de los cannabinoides; de hecho, se observa mayor riesgo de espasmos en el grupo placebo, coincidiendo estos resultados con los de eficacia, donde hay diferencias significativas de mejora en cannabinoides.

Un factor importante en la mayoría de los casos es que el número de estudios incluidos en los MA es bajo; siendo por lo general de entre 4-5 estudios. Además, no todos los tratamientos individuales proporcionaron datos sobre los eventos adversos.

En el caso de *náuseas*, debido al efecto antiemético de los cannabinoides, hubiera sido de esperar un mayor riesgo de padecer este evento en caso de placebo. Sin embargo, los resultados indican mayor riesgo de sufrir náuseas con tratamiento. Ocurre lo mismo en el caso de *vómitos*, que aunque no hay diferencias significativas, sí existe una tendencia a favor de tratamiento, por lo que parece que el riesgo también aumenta en este caso.

En *somnolencia*, los resultados son los esperados y coinciden con la tendencia de mayor riesgo de padecer *insomnio* en el caso de placebo.



Llama la atención también la aparición de *diarrea* y *estreñimiento*, dos procesos excluyentes entre sí. Evidencias anatómicas y funcionales sugieren la presencia de receptores CB1 en el plexo mientérico donde están asociados con neuronas colinérgicas. La activación CB1 reduce, principalmente, la transmisión excitatoria colinérgica entérica en diferentes partes del tracto gastrointestinal. Consecuentemente, se observa una reducción del peristaltismo intestinal y enlentecimiento del vaciado gástrico. Los receptores CB2 no parecen estar implicados en este proceso. Sin embargo, en procesos fisiopatológicos, tanto receptores CB1 como CB2 podrían reducir el aumento de la motilidad intestinal inducida por el estímulo inflamatorio (Aviello et al. 2008).

En base a esto, cabría esperar la aparición de estreñimiento. En este caso, los resultados no coincidirían con este planteamiento, puesto que los resultados globales de *diarrea* muestran que los cannabinoides como grupo incrementan el riesgo de padecer este evento.

A continuación se analizarán las variables coincidentes en los MA de eficacia y de tolerabilidad:

- Un resultado que llama la atención es la contradicción entre los resultados de eficacia en *fatiga* en el grupo THC y el mismo en tolerabilidad. El mismo estudio, Svendsen 2004, reporta resultados a favor de THC en eficacia, mientras que en tolerabilidad muestra mayor riesgo de padecer fatiga vs. placebo con THC.
- En *temblor*, evaluado en eficacia, no hay diferencias significativas. En tolerabilidad, parece existir una tendencia de mayor riesgo en cannabinoides.
- En *espasticidad*, una de las principales variables de eficacia, los resultados de tolerabilidad muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 1.13, 95% CI [0.62, 2.06]). Deben comentarse nuevos resultados contradictorios entre eficacia y tolerabilidad, si bien los resultados de tolerabilidad no muestran diferencias significativas. Además, tan solo se incluyeron 3 estudios en este caso, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.
- En el caso de *espasmos* en tolerabilidad, los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.96, 95% CI [0.77, 1.21]). Por otro lado, los resultados de eficacia muestran resultados significativos a favor de tratamiento (SMD = -0.21, 95% CI [-0.35, -0.07]).
- *Dolor* es otra variable principal evaluada en eficacia, donde los resultados muestran diferencias significativas en los grupos de CE oral (SMD = -0.29, 95% CI [-0.53, -0.05]) y THC (SMD = -0.59, 95% CI [-1.16, -0.01]). Se observa una tendencia de mejora a favor de tratamiento en CE oromucoso y en el resultado global. En tolerabilidad, los resultados muestran diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo (rr = 0.81, 95% CI [0.65, 0.995]) en dolor total. Aunque los resultados de eficacia deben interpretarse con cautela, principalmente en el caso de CE oral y THC, debido al bajo número de estudios analizados en estos grupos, puede observarse coincidencia entre los resultados de eficacia y tolerabilidad.

En cuanto al análisis de tolerabilidad en dolor abdominal (CE oral, CE oromucoso y cannabinoides como grupo) y en dolor musculoesquelético (THC oral) los resultados tienen una tendencia de mayor riesgo en caso de tratamiento.

De la misma manera, en la variable de dolor, los eventos se analizaron según el tipo de dolor (musculoesquelético, oral o abdominal) y otros. Posteriormente estos eventos se englobaron en un solo MT (Dolor total), que incluye los anteriores y otros tipos de dolor no especificados por los estudios.

- Los resultados de los MA de *depresión*, tanto en eficacia como tolerabilidad, no mostraron diferencias significativas. Aunque el número de estudios es reducido, los resultados presentan coincidencia de mayor riesgo o empeoramiento de depresión en caso de tratamiento.

La RS-MA anteriormente comentada (Iskedjian et al. 2007) obtiene, igual que nosotros, el mareo como evento adverso más frecuente. Los abandonos fueron del 5.5% para el grupo de cannabinoides y del 5.1% para placebo; mientras que nuestros resultados fueron del 6.23% y 2.47% respectivamente. Puede observarse una mayor diferencia en el placebo. En el caso de tipo de evento adverso, los únicos datos proporcionados fueron para la comparación THC/CBD espray bucal/placebo, siendo el porcentaje de pacientes que padecieron mareo del 39% y 10.1% respectivamente; vs. 30.9% y 9.02% en nuestro caso. Volvemos a insistir en la diferencia de estudios incluidos y en los grupos de tratamiento. La tabla 8.2 muestra los resultados de ambas RS-MA, donde puede observarse que existen diferencias evidentes entre ambos análisis, posiblemente debidas a los estudios y tratamientos incluidos. Igual que en el caso de eficacia, se calculó por nuestra parte el rr con el ánimo de poder comparar resultados.

**Tabla 8.3** Cociente de tasas del estudio Iskedjian 2007 y nuestra RS-MA.

Intervención	Estudio	rr						
		Abandonos	Mareo	Somnolencia	Cefalea	Náusea	Diarrea	Fatiga
THC/CBD espray bucal (CE oromucoso)	Iskedjian 2007	1.06	3.86	1.82	0.59	1.15	3.00	3.03
	Tesis	1.96	3.31	4.06	0.77	2.16	1.22	1.64
THC (dronabinol)	Iskedjian 2007	3.25	0.50	0.76	0.44	0.69	Sin datos	Sin datos
	Tesis	2.25	4	0.55	3.67	0.8	2.47	1.09
Cannabinoides	Iskedjian 2007 (incluye CBD)	1.19	3.22	2.24	1.43	0.82	2.17	2.03
	Tesis	2.28	3.36	2.03	0.95	2	1.77	1.56

En nuestro caso se observa mayor riesgo de padecer somnolencia y náuseas en caso de CE oromucoso, mientras que diarrea y fatiga son los que presentan mayor riesgo en el mismo grupo en el caso de Iskedjian. Por otro lado, nuestro caso se observa mayor riesgo de padecer mareo y cefalea en THC. En el caso de cannabinoides como grupo, la comparación no puede realizarse de una forma fiable, debida a la diferencia de tratamientos incluidos.

Otra RS-MA (Wang et al. 2008) analizó 31 estudios (7 incluidos en nuestra RS-MA) que utilizan cannabinoides como tratamiento en diferentes patologías (EM, artritis reumatoide, dolor neuropático, avulsión del plexo braquial, glaucoma, dolor postoperatorio, náuseas por quimioterapia, síndrome de caquexia-anorexia en cáncer y síndrome de emaciación en VIH). De estos estudios, 23 eran ECA y 8 observacionales. El número total de pacientes era de 1 932 en cannabinoides y 1 209 en control. Los tratamientos evaluados fueron los mismos que los nuestros (CE oromucoso, THC/CBD oral y THC oral)

Se presentaron 164 eventos adversos serios en cannabinoides y 60 en control. Sus resultados muestran, en cuanto a la severidad de los eventos adversos, que no hay evidencia de un incidencia más alta en cannabinoides que en placebo (rr = 1.04, 95% CI [0.78-1.39]). En nuestro caso, dado que los estudios no proporcionaron datos suficientes, no nos fue posible estimar un resultado fiable; sin embargo si se comparan los resultados de Wang con los disponibles en nuestros artículos se puede observar cierta similitud (12% en cannabinoides vs. 9% en placebo en nuestro caso).

Wang analiza los eventos adversos no serios, mientras que nosotros lo hacemos con todos los eventos, sin diferenciar en el grado de severidad. A pesar de esta diferencia, sus resultados (rr = 1.86, 95% CI [1.57-2.21]) son muy similares a los nuestros (rr = 1.76, 95% CI [1.48, 2.09]). Estas similitudes se extienden a los grupos de CE oral y oromucoso.

Para el grupo de THC oral, los resultados son más discordantes (rr = 2.18 95% CI [1.59, 2.99] en su caso y rr = 1.54, 95% CI [1.13, 2.10] en el nuestro). Esto podría ser debido a la diferencia de los estudios incluidos. Otra causa de esta diferencia puede ser que Wang incluye estudios que evalúan otras indicaciones de los cannabinoides, por lo que las dosis podrían ser diferentes.

El 15.5% del total de los eventos adversos en el grupo de cannabinoides correspondieron a mareo, resultando el evento adverso más frecuente. Ocurre lo mismo en nuestra RS-MA, con un porcentaje del 21.6%.

Según otra RS, psicosis y esquizofrenia son síntomas asociados al uso de cannabinoides, sobretodo en su uso crónico o como droga de abuso (Hall & Degenhardt 2014). Debe comentarse que los estudios incluidos en nuestra RS-MA no reportaron eventos adversos de psicosis o esquizofrenia expresamente; fuera de que estos pudieran estar incluidos en las alteraciones psicológicas, aunque esto no se especificó por los estudios.

Por otro lado, en el estudio anteriormente comentado, MOVE2, un 83% de los pacientes no reportaron eventos adversos. (Flachenecker et al. 2014b), y en la prolongación de 12 meses del mismo (Flachenecker et al. 2014a), se reportaron cifras similares (84% de los pacientes). En otro estudio también comentado en eficacia, la mayoría de eventos adversos fueron mareo (24.7%) y fatiga (12.3%). El porcentaje de eventos serios fue del 3.4% (Serpell et al. 2013).

Volviendo a hacer referencia a la RS-MA de Whiting (Whiting et al. 2015), 62 estudios fueron evaluados. Se analizó de forma dicotómica el número de pacientes que padecieron algún evento adverso. Según Whiting, los cannabinoides se asociaron con un riesgo a corto plazo mucho mayor de cualquier evento adverso (OR = 3.03 95% CI [2.42, 3.80]), eventos adversos graves, abandonos debidos a eventos adversos y un número de acontecimientos adversos específicos. No se identificaron estudios que evaluaran los eventos adversos a largo plazo de los cannabinoides, incluso cuando las búsquedas se extendieron a niveles más bajos de evidencia.

Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo, sequedad de boca, náuseas, fatiga, somnolencia (*somnolence*), euforia, vómitos, desorientación, somnolencia (*drowsiness*), confusión, pérdida del equilibrio y alucinaciones.

Estos resultados corroboran en cierta manera los nuestros, sin embargo, no se puede realizar una comparación directa al haber medido la incidencia de eventos adversos con diferentes tamaños del efecto. De la misma forma, en su caso se realizaron los cálculos utilizando el número de pacientes que padecieron algún evento adverso, sin tener en cuenta si un mismo paciente sufría el evento adverso en más de una ocasión. En nuestro caso se consideró más adecuado utilizar el número de eventos totales en lugar de los pacientes y se consideró que varios de los eventos adversos incluidos se producían repetidas veces en un mismo paciente, atendiendo así a los datos proporcionados por los estudios.

Por otra parte, en nuestro caso, llama la atención el caso de *palpitaciones*, ya que ninguno de los estudios analizados en esta discusión describe este evento adverso como uno de los más frecuentes. Debe decirse que en el MA realizado en nuestra RS-MA tan solo se incluyeron 2 estudios. El caso de palpitaciones se comentará en el análisis de sensibilidad.

## 8.3 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Tras el análisis de sensibilidad realizado en la mayoría de variables no se aprecian diferencias relevantes que puedan afectar a las conclusiones de los resultados obtenidos, lo cual refuerza las decisiones tomadas durante el proceso de revisión y la realización de los MA, incluyendo selección de datos, conversión, agrupación de escalas, combinación dentro de un mismo estudio, entre otras decisiones.

En base a esto, podemos afirmar que puesto que el resultado y las conclusiones generales no se ven afectados por las diferentes decisiones tomadas durante el proceso de la RS-MA, podemos considerar nuestros resultados como correctos con un alto grado de certidumbre.

Se comentarán, sin embargo, los resultados con diferencias relevantes con el fin de dilucidar las posibles causas de dichas diferencias.

### 8.3.1 Análisis de sensibilidad de eficacia

En el caso de eficacia, el cegamiento parece ser la causa principal de las diferencias encontradas en los MA de motricidad (global-MI), motricidad piernas (MI), motricidad brazos (MI).

En estos casos tan solo hay dos estudios incluidos en los MA, cada uno de ellos afectado por uno de los sesgos incluidos en el análisis de sensibilidad, lo que provoca que los resultados en estos casos varíen sustancialmente. Por tanto, la fiabilidad de los resultados de estos MA parece ser baja y deben interpretarse con precaución.

En destreza (9-HPT), se ven afectados los resultados de los 5 análisis de sensibilidad. Un análisis más detallado permite ver que la causa principal de todas estas diferencias se debe al valor proporcionado por el estudio Killestein 2002. El resto de artículos obtienen valores de SMD entre -0.15 y 0.04, mientras que la SMD de Killestein 2002 es de 1.15, lo cual desequilibra el resultado de

todos los análisis de sensibilidad puesto que este estudio tiene menos de 50 pacientes, dura menos de 4 semanas y está calificado con alto riesgo de sesgo de notificación selectiva. En el caso de cambio de modelo a efectos fijos el resultado cambia al asignarse los pesos de los estudios de forma diferente y ser el valor de Killestein mucho más grande que el del resto de estudios.

Es significativa la diferencia de resultados entre Killestein y los demás estudios, por lo que los resultados del MA de destreza parecen poco fiables.

### **8.3.2 Análisis de sensibilidad de tolerabilidad**

Los MA afectados por el análisis de sensibilidad son sensación de borrachera, confusión, dolor (abdominal) y palpitaciones, cada uno de ellos por diferentes variables del análisis de sensibilidad. Sin embargo, un análisis colectivo de estos MA revela que los estudios incluidos en ellos proporcionan resultados muy dispares entre sí, lo que provoca que cualquier cambio en los estudios incluidos se refleje de forma sustancial en el resultado final. Es necesario señalar también que el número de estudios incluidos en todos estos MA es bajo, entre 2 y 4.

Los resultados de estos MA no son concluyentes para extraer valoraciones adecuadas respecto a estos eventos adversos.

## **8.4 LIMITACIONES GENERALES**

Como toda RS-MA, la presente tiene ciertas limitaciones en cuanto a sus resultados y metodología al ser un diseño de investigación observacional y retrospectivo. Las limitaciones más importantes detectadas durante la realización del presente trabajo son las siguientes:

- Número de estudios incluidos.
- Algunos resultados contradictorios.
- Diferencias en tamaño de la muestra y la duración de los estudios.
- Sesgo de publicación.
- Riesgo de sesgos de los estudios.
- Combinación de escalas que valoran variables similares.
- Combinación de estudios paralelos y cruzados.

### **8.4.1 Número de estudios**

Como se ha visto durante todo el trabajo, tan solo 15 estudios cumplieron los criterios de selección e inclusión establecidos para formar parte de esta RS. La rigurosidad de los criterios de inclusión se ha valorado como posible factor determinante en la cantidad de estudios finales disponibles; sin embargo, una menor rigurosidad podría haber influenciado en la fiabilidad de los resultados (por ejemplo, inclusión de estudios con una duración menor a dos semanas, dosis únicas o bien cannabis

fumado no estandarizado en la dosis). Además, los criterios generales establecidos (estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo) son los más frecuentes en este tipo de revisiones. Por todo ello, se puede considerar que la cantidad de estudios es la que debe ser y es un reflejo de la necesidad de llevar a cabo un esfuerzo adicional en la investigación médica en el campo de los cannabinoides, puesto que, tal y como se refleja en esta tesis, la cantidad de estudios disponibles con un mínimo de calidad metodológica es muy limitada a día de hoy.

El bajo número de estudios finalmente incluidos provoca que esta RS-MA no tenga la relevancia deseada. De hecho, tan solo en un MA confluyen los resultados de todos estos estudios (MA de todos los eventos adversos), siendo, por lo general, el número de estudios muy por debajo de 15.

### **8.4.2 Algunos resultados contradictorios**

Los resultados obtenidos en ciertos estudios son totalmente contradictorios a los del resto de estudios, dando lugar a unos resultados globales menos relevantes de lo que cabría esperar viendo los resultados de la mayoría.

Un ejemplo de esto son los casos comentados anteriormente en el análisis de sensibilidad con el estudio Killestein 2002 y los resultados de los análisis de sensibilidad de tolerabilidad. Cabe destacar que el estudio Killestein en concreto ha sido evaluado con alto riesgo de sesgo por notificación selectiva de resultados.

### **8.4.3 Diferencias en tamaño de la muestra y duración de los estudios**

Una tercera limitación consiste en las diferencias existentes entre los estudios en cuanto a su duración y cantidad de participantes. Entre los estudios incluidos hay una gran variedad en ambos parámetros, lo cual puede estar afectando a los resultados, principalmente en CdV y tolerabilidad.

Como se ha explicado, los eventos adversos se han estandarizado por año para poder calcular las tasas en cada uno de los estudios. Esto tiene una limitación implícita, ya que la tasa calculada será mucho más precisa en estudios de larga duración que en los de corta duración, al ser mucho más alta la extrapolación en estos últimos. En otras palabras, al estandarizar se considera que lo reflejado en un estudio de 4 semanas se repetirá de forma exacta durante todo un año, lo cual puede distar mucho de la realidad y puede estar afectando a nuestro resultado.

### **8.4.4 Sesgo de publicación**

La fuerza de las conclusiones también puede verse limitada por la presencia de sesgo de publicación. Tal y como se ha visto en los gráficos de embudo mostrados, se ha detectado sesgo de publicación en varios de los MA. Habitualmente este sesgo es provocado por una sobreestimación del tamaño del efecto en estudios de poco tamaño.

Es importante señalar que, en esta RS-MA, esa premisa se cumple pero en ambos sentidos, es decir, se ha detectado sesgo de publicación tanto a favor como en contra de los cannabinoides. Estos resultados podrían estar directamente relacionados con las causas explicadas en la limitación de la cantidad de estudios, puesto que los MA que muestran sesgo de publicación (en uno u otro sentido) son aquellos cuyos resultados de los estudios son dispares. Sobra decir que estos

resultados han sido revisados en varias ocasiones para verificar que no existía error de lectura, interpretación y/o cálculo por nuestra parte.

#### **8.4.5 Riesgo de sesgos de los estudios**

El riesgo de los diferentes sesgos no afecta a los resultados de los MA, a excepción de los MA de motricidad, donde, tras el análisis de sensibilidad, se observa que el riesgo de sesgo en el cegamiento de participantes y personal sí afecta a los resultados de estos MA.

#### **8.4.6 Combinación de escalas que valoran variables similares**

Por último, debe considerarse la limitación de haber combinado diferentes escalas en los MA. La combinación de escalas mediante el uso de la SMD es habitual, pero en este caso, además, se han combinado escalas que, a pesar de evaluar una variable común, tienen diferencias individuales entre sí que pueden estar afectando a los resultados.

Así, por ejemplo, se ha combinado la escala de *Digit Span* con la *Word Generation List* (junto con otras) para obtener un MA de alteraciones cognitivas. Debe tenerse en cuenta que es posible que el efecto de los cannabinoides para cada una de estas escalas individuales pueda ser diferente y por tanto el resultado de combinar dichas escalas en un mismo MA pueda llegar a ser contraproducente. Pasa lo mismo en el análisis de las alteraciones psiquiátricas/psicológicas.

Sin embargo, se ha tenido especial cuidado en las combinaciones realizadas para minimizar este hecho, habiéndose investigado una por una todas las escalas disponibles, sus evaluaciones, criterios de valoración, etc, por lo que se considera que el impacto de esta combinación es mínimo. Por contra, esta estrategia mantiene toda la información proporcionada por el estudio y evita posibles sesgos a la hora de seleccionar una de las escalas de forma subjetiva.

#### **8.4.7 Combinación de estudios paralelos y cruzados**

La combinación de estudios paralelos y cruzados en un mismo MA puede llegar a ser una limitación, ya que puede provocar un error de cálculo al no tener en cuenta la correlación en los estudios cruzados.

En nuestro caso, tanto el diseño como los métodos de análisis estadístico empleados en los 4 estudios cruzados incluidos en este MA se han considerado adecuados, ya que han tenido en cuenta los posibles factores que puedan influir en los resultados.

Sin embargo, debe mencionarse que sí puede producirse un error de análisis al considerarse los mismos pacientes en el tratamiento experimental que en placebo, por lo que los pacientes estarían duplicados en el MA. Sin embargo, este error de análisis se considera menos grave que el hecho de excluir el estudio por su diseño cruzado, ya de por sí incorpora ventajas que los estudios paralelos no proporcionan (v. apartado 4.7.6.9) (Centro Cochrane Iberoamericano 2011).

Por todo lo anterior, se considera que el riesgo de sesgo debido a los estudios cruzados incluidos es mínimo y nuestros resultados no deberían verse afectados por la inclusión de dichos estudios

## 8.5 IMPLICACIONES FUTURAS

Existe una deficiencia en la investigación de la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la EM. La cantidad de estudios disponibles es muy limitada y muchos de ellos no tienen la calidad metodológica necesaria para proporcionar unos resultados que cumplan los criterios establecidos por una medicina basada en la evidencia. Es necesario un mayor esfuerzo investigador con el fin de confirmar o refutar los resultados beneficiosos de los cannabinoides en el tratamiento de la EM.

Los cannabinoides se postulan como posibles neuroprotectores contra la inflamación y toxicidad de ciertos procesos neurodegenerativos. En este sentido, una ampliación en el ámbito de la investigación podría dilucidar este potencial papel, tanto para esta como para otras enfermedades neurodegenerativas.

No hay estudios que evalúen la eficacia de los cannabinoides contra otros tratamientos, farmacológicos o no, de la EM. El análisis riesgo-beneficio de estas terapias podría dar lugar a una mejora de la CdV de los pacientes y una reducción del coste económico de los tratamientos. De la misma manera, el estudio de la posible combinación entre cannabinoides junto con otras terapias podría reportar mayores beneficios sinérgicos que de forma individual. En esta línea, tampoco existen estudios concluyentes sobre la eficacia de ciertos tratamientos diferentes a los cannabinoides, a pesar de que están siendo utilizados.

También existe una clara necesidad de evaluar los eventos adversos de los cannabinoides dentro de su uso en el ámbito clínico de una forma más específica, ya que estos parecen ser un claro freno para su utilización terapéutica.

En otro orden, resulta necesario un consenso para estandarizar las formas de evaluar la progresión y afectación de la enfermedad en sus diferentes aspectos, puesto que existen multitud de herramientas para ello, dificultando la comparación entre los distintos estudios. Este ha sido uno de los mayores inconvenientes a la hora de realizar esta RS-MA.

La misma situación se produce con las variables evaluadas en cada uno de los estudios. Así, por ejemplo, un síntoma tan diverso como el dolor, es evaluado sin diferenciar en muchos casos el tipo de dolor.







## **9 CONCLUSIONES**

Respecto a los objetivos e hipótesis planteados, las conclusiones son las siguientes:

Se pudo realizar una revisión sistemática y metaanálisis con un total de 15 ensayos clínicos aleatorizados que comparasen tratamientos activos con cannabinoides con/vs placebo en el tratamiento de la EM. Pudo valorarse la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los cannabinoides.

### **9.1 CONCLUSIONES DE EFICACIA**

1. Los resultados sugieren una limitada eficacia de los cannabinoides para el tratamiento de la espasticidad.
2. Los cannabinoides sugieren una limitada eficacia de los cannabinoides para el tratamiento del dolor.
3. No se pudo demostrar la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.
4. Los cannabinoides son eficaces para el tratamiento de los espasmos, alteraciones del sueño, trastorno de la marcha (CE oromucoso).
5. El CE oromucoso mejora la función corporal y estructura y la actividad en los pacientes con EM.
6. El THC empeora la destreza.
7. No se pudo demostrar la eficacia de los cannabinoides para el tratamiento del resto de variables.
8. La eficacia terapéutica de los distintos cannabinoides es diferente; siendo el más eficaz el CE oromucoso (Sativex®).

### **9.2 CONCLUSIONES DE TOLERABILIDAD**

1. Los cannabinoides aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas.
2. Los cannabinoides aumentan el riesgo de abandonos por reacciones adversas
3. Los cannabinoides aumentan el riesgo de padecer mareo/vértigo, sequedad de boca, disociación y alteración de la atención.
4. Los cannabinoides estudiados no tienen un distinto perfil de tolerabilidad.



## **ANEXO A. TABLAS DE SESGO**

*Bias*: Sesgo

**Authors' judgement**: Criterio de los autores de la RS

**Support for judgement**: Justificación del criterio

*Random sequence generation (selection bias)*: Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección).

*Allocation concealment (selection bias)*: Ocultación de la asignación (sesgo de selección).

*Blinding (performance bias and detection bias)*: Cegamiento (sesgos de realización y detección).

*Blinding of participants and personnel (performance bias)*: Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).

*Blinding of outcome assessment (detection bias)*: Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección).

*Incomplete outcome data (attrition bias)*: Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).

*Selective reporting (reporting bias)*: Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación).

*Other bias*: Otros sesgos.

*Unclear risk*: riesgo de sesgo poco claro.

*Low risk*: riesgo de sesgo bajo.

*High risk*: riesgo de sesgo alto.

**Killestein 2002**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir la evaluación de la secuencia de aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las cápsulas de tratamiento y placebo eran iguales.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Para evitar el desenmascaramiento un médico de tratamiento era responsable del cuidado general y de la seguridad; mientras que un médico evaluador era responsable de los tests neurológicos.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No hubo cegamiento de la evaluación de los resultados, pero no se detecta riesgo de sesgo en base a los resultados y el diseño del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Sólo se proporcionan los resultados más relevantes de todas las escalas de evaluación.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo (efecto de arrastre, aleatorización de las intervenciones).

**Zajiceck 2003**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La generación de la secuencia de aleatorización se realizó mediante el software MINIM (versión 1.5).
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Un grupo independiente evaluó las diferencias entre las cápsulas de tratamiento y placebo para asegurarse de que no había diferencias obvias entre ambos.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Hubo un grado de desenmascaramiento en los pacientes del grupo de tratamiento. Sin embargo, los autores consideran que el grado de desenmascaramiento y sesgo por esta causa es pequeño y no afecta a los resultados.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No hubo cegamiento de la evaluación de los resultados, pero no se detecta riesgo de sesgo en base a los resultados y el diseño del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Faltan datos de la escala EDSS, pero no hay evidencias de que afecten a los resultados.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Svendsen 2004**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La generación de la secuencia de aleatorización se realizó mediante un código generado por ordenador en bloques de seis preparado por IPC-Nordic.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Se mantuvo la asignación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las cápsulas de tratamiento y eran iguales.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el ciego de los participantes y personal clave del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No hubo cegamiento de la evaluación de los resultados, pero no se detecta riesgo de sesgo en base a los resultados y el diseño del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Unclear risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo (efecto de arrastre), pero no hay aleatorización de las intervenciones.



**Vaney 2004**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La generación de la secuencia de aleatorización se realizó mediante el software SAS versión 8.2 (SAS Inc., Cary, NC).
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las cápsulas de tratamiento y placebo eran idénticas en forma, sabor y color.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No hubo cegamiento de la evaluación de los resultados, pero no se detecta riesgo de sesgo en base a los resultados y el diseño del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Faltan datos iniciales o finales de alguna variable evaluada, pero no hay suficiente información para permitir una evaluación.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo (efecto de arrastre, aleatorización de las intervenciones).

**Wade 2004**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La secuencia de aleatorización se realizó manualmente por permutaciones en bloques de cuatro.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las preparaciones contenían aroma de menta y colorante para disfrazar el sabor y la apariencia de CBME.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	El estudio no abordó este resultado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

## Rog 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La generación de la secuencia de aleatorización se realizó mediante un código predeterminado preparado por un estadístico mediante permutación en bloques de cuatro.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Los sprays de tratamiento y placebo tenían la misma apariencia, sabor y olor.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	La medicación asignada a los pacientes, que permaneció cegada a todo el personal del estudio, estaba en sobres sellados individuales bajo vigilancia de la farmacia del hospital las 24h del día.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	El estudio no abordó este resultado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Collin 2007**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir la evaluación de la secuencia de aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	La entrada de resultados y el análisis estadístico se llevaron a cabo por una organización de investigación independiente (Parexel International Ltd, Uxbridge, UK).
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Aragona 2009**

Los datos de Tomassini 2014 se analizaron de forma conjunta con Aragona 2009.

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La generación de la secuencia de aleatorización se realizó mediante un código preparado por un estadístico independiente.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	El spray de placebo tenía la misma apariencia, olor y sabor que la preparación activa.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	El estudio no abordó este resultado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo (efecto de arrastre, aleatorización de las intervenciones).

**Collin 2010**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir la evaluación de la secuencia de aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	El estudio no abordó este resultado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Kavia 2010**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La secuencia de aleatorización se realizó por permutación en bloques de cuatro.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las preparaciones de tratamiento y placebo contenían aceite de menta para disfrazar el olor, sabor y aroma del extracto de planta. Además, el placebo contenía colorantes para ocultar el color del extracto de planta.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No hay suficiente información para permitir una evaluación.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Novotna 2011**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir la evaluación de la secuencia de aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	El estudio no abordó este resultado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.



**Zajicek 2012**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La secuencia de aleatorización se realizó por permutación en bloques.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	El equipo de investigación, los investigadores y participantes fueron cegados a la asignación. No hay razones para creer que se saltó la ocultación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las cápsulas del tratamiento eran iguales a las del placebo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Todas las decisiones relativas a los resultados primarios fueron finalizadas por un grupo cegado a los datos antes del desenmascaramiento. Se utilizó el software SAS/STAT(V.8.02) basado en un plan de análisis preacordado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Langford 2013**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La secuencia de aleatorización se realizó por un código generado por ordenador y estratificado por centros.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para permitir una evaluación.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Pacientes e investigadores fueron cegados a la asignación de tratamiento y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Los evaluadores de los resultados fueron cegados a la asignación de tratamiento y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Zajicek 2013**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La secuencia de aleatorización se realizó mediante la generación de un código generado por ordenador por un estadístico independiente.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	La asignación se realizó por la farmacia central de forma independiente al equipo de investigación.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las cápsulas del tratamiento y placebo eran iguales en apariencia y olor.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Para el análisis de datos se utilizó el software R (versión 2.14.1), basado en un plan de análisis preacordado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No hay datos de resultado faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

**Turcotte 2015**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	La generación de la secuencia aleatoria se realizó mediante un software por permutación en bloques de dos o cuatro.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	La aleatorización se completó de forma independiente por los farmacéuticos.
Blinding (performance bias and detection bias)	Low risk	Las cápsulas del tratamiento y placebo eran idénticas en color, forma y tamaño.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se rompiera el cegamiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	El estudio no abordó este resultado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	La forma de notificación de los resultados induce un sesgo relevante.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron.
Other bias	Low risk	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.





## ANEXO C. RESULTADOS NNT EFICACIA

Variable	N estudios	Pacientes		SMD				NNT			
		Cannabinoides	Placebo	CE oral	CE oromucoso (Sativex®)	THC oral (dronabinol)	Cannabinoides	CE oral	CE oromucoso (Sativex®)	THC oral (dronabinol)	Cannabinoides
Espasticidad (global)	9	1186	1137	-0.08	-0.18	-0.22	-0.17	39	17	14	19
Espasticidad (subjetiva)	6	1097	1048	-0.34	-0.27	-0.32	-0.28	10	12	11	12
Espasticidad (Ashworth)	8	1019	965	-0.00	-0.08	-0.13	-0.07		39	19	41
Dolor	7	739	729	-0.29	-0.09	-0.59	-0.16	11	33	7	19
Calidad de vida	13	1725	1501	0.10	-0.11	-0.10	-0.08		27	26	35
Espasmos	7	862	795	-0.41	-0.13		-0.21	8	23		15
Alteraciones urinarias	5	538	547	-0.34	-0.09		-0.12	10	34		24
Alteraciones del sueño	7	772	762	-0.21	-0.25		-0.24	15	13		13
Motricidad (global-MI)	2	248	182	0.00	-0.08		-0.08		37		37
Motricidad piernas (MI)	2	248	182		-0.18		-0.18		17		17
Motricidad brazos (MI)	2	248	182		0.02		0.02				
Movilidad (global)	11	1541	1377	-0.12	-0.09	-0.06	-0.09	25	32	41	30
Movilidad corporal	8	1277	1110	-0.17	0.03	-0.08	-0.09	17		32	33
Trastorno de la marcha	6	862	867	0.08	-0.15	-0.00	-0.05		20		48
Destreza (9-HPT)	4	170	170	-0.08	-0.12	0.95	0.09	39	26		
Alteraciones psiquiátricas/psicológicas	10	1189	1188	-0.06	0.04	-0.51	-0.04	48		7	78
Ansiedad	2	51	49		-0.20		-0.20		16		16
Depresión	3	131	129		0.08		0.08				
Alteraciones cognitivas	4	188	186	-0.01	0.03		0.02	356			
Temblor	4	471	479	0.03	0.00		0.01				
Fatiga	6	579	580		0.05	-0.19	0.04			17	
Función corporal y estructura/Actividad	10	1075	906	0.11	-0.15	0.17	-0.03		21		





## ANEXO D. ESCALAS Y METAANÁLISIS REALIZADOS

(Potter et al. 2012) (<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/97/8/463.2>)

Killestein 2002	Zajicek 2003	Svensen 2004	Vaney 2004	Wade 2004	Rog 2005	Collin 2007	Aragona 2009	Tomassini 2014	Collin 2010	Kavia 2010	Novotna 2011	Zajicek 2012	Langford 2013	Zajicek 2013	Turcotte 2015	ESCALA	Afectación	Función corporal y estructura	Actividad	Participación
																<b>Espasticidad (global)</b>				
																<b>Espasticidad (Ashworth)</b>				
																Ashworth	Espasticidad	X		
																Ashworth modificada	Espasticidad	X		
																<b>Espasticidad (subjativa)</b>				
																Cuestionario dicotómico				
																NRS	Espasticidad	X		
																VAS	Espasticidad	X		
																<b>Dolor</b>				
																<i>Brief Pain Inventory-SF (BPI-SF)</i>	CdV-Dolor general			X
																CRS	Dolor general	X		
																MSSS-88- <i>Pain and discomfort</i>	Dolor y <i>discomfort</i>	X	X	
																<i>Neuropathic pain scale (NPS)-NRS</i>	Dolor neuropático	X		
																NRS	Dolor general	X		
																<i>Pain Disability Index (PDI)</i>	CdV-Dolor general			X
																SF-36- <i>Bodily pain</i>	CdV-Dolor general			X
																VAS	Dolor general	X		
																<b>Calidad de vida</b>				
																Barthel	CdV-General		X	X
																<i>Brief Pain Inventory-SF (BPI-SF)</i>	CdV-Dolor general			X
																EQ-5D <i>Health state index</i>	CdV-General		X	X
																EQ-5D <i>Health status VAS</i>	CdV-General		X	X
																<i>Fatigue Severity Scale</i>	CdV-Fatiga			X
																GHQ-28/30	CdV-Alteraciones urinarias			X
																HR-QoL- <i>Psychological</i>	CdV-Alteraciones psicológicas			X

Killestein 2002	Zajicek 2003	Svendsen 2004	Vaney 2004	Wade 2004	Rog 2005	Collin 2007	Aragona 2009	Tomassini 2014	Collin 2010	Kavia 2010	Novotna 2011	Zajicek 2012	Langford 2013	Zajicek 2013	Turcotte 2015	ESCALA	Afectación	Función corporal y estructura	Actividad	Participación
																Incontinence-QOL	CdV-Actividades de la vida diaria			X
																MSIS-29-Physical impact	CdV-Alteraciones físicas			X
																MSIS-29-Psychological impact	CdV-Alteraciones psicológicas			X
																MSQoL-54-Mental health composite	CdV-Alteraciones psicológicas		X	X
																MSQoL-54-Physical health composite	CdV-Alteraciones físicas		X	X
																MSSS-88-Activities of daily living	CdV-Actividades de la vida diaria	X	X	X
																MSSS-88-Social functioning	CdV-Participación	X	X	X
																Pain disability Index (PDI)	CdV-Dolor general			X
																PGIC	CdV-General			X
																QoL-VAS	CdV-General			X
																SF-36-Bodily pain	CdV-Dolor general			X
																SF-36-General health	CdV-General			X
																SF-36-Mental health	CdV-Alteraciones psicológicas			X
																SF-36-Physical functioning	CdV-Movimiento corporal			X
																SF-36-Role emotional	CdV-Alteraciones psicológicas			X
																SF-36-Role physical	CdV-Alteraciones físicas			X
																SF-36-Social functioning	CdV-Participación			X
																SF-36-Vitality	CdV-Fatiga			X
																UKNDS/GNDS	CdV-General	X		X
																<b>Espasmos</b>				
																CRS	Espasmos	X		
																MSSS-88-Muscle spasms	Espasmos	X	X	

Killestein 2002	Zajicek 2003	Svendsen 2004	Vaney 2004	Wade 2004	Rog 2005	Collin 2007	Aragona 2009	Tomassini 2014	Collin 2010	Kavia 2010	Novotna 2011	Zajicek 2012	Langford 2013	Zajicek 2013	Turcotte 2015	ESCALA	Afectación	Función corporal y estructura	Actividad	Participación
																NRS	Espasmos	X		
																VAS	Espasmos	X		
																Diario Spams				
																Spams frequency				
																<b>Alteraciones urinarias</b>				
																Bladder questionnaire	Alteraciones urinarias	X		
																Bladder symptom severity (Overall Bladder Condition, OBC)-NRS	Alteraciones urinarias	X		
																Bladder symptoms-NRS	Alteraciones urinarias	X		
																Bladder-VAS y Diario	Alteraciones urinarias	X		
																Daily incontinence episodes	Alteraciones urinarias	X		
																Incontinence-QOL	Alteraciones urinarias	X		
																Nocturia episodes (per day)	Alteraciones urinarias	X		
																Number Daytime voids (per day)	Alteraciones urinarias	X		
																Total number of voids (per 24 h)	Alteraciones urinarias	X		
																Void urgency episodes (per day)	Alteraciones urinarias	X		
																Micturition-Diario	Alteraciones urinarias	X		
																<b>Alteraciones del sueño</b>				
																Falling asleep fast-Diario	Alteraciones del sueño			
																Waking up again-Diario	Alteraciones del sueño			
																Feeling upon waking-VAS	Alteraciones del sueño			
																How much sleep-VAS	Alteraciones del sueño			
																Quality of sleep-CRS	Alteraciones del sueño			
																Quality of sleep-VAS	Alteraciones del sueño			
																Sleep Disturbance NRS	Alteraciones del sueño			
																Sleep quality-NRS	Alteraciones del sueño			
																<b>Motricidad (global-MI)</b>				
																<b>Motricidad piernas (MI)</b>				
																Motricity Index-legs	Potencia muscular MMII	X		
																<b>Motricidad brazos (MI)</b>				

Killestein 2002	Zajicek 2003	Svendsen 2004	Vaney 2004	Wade 2004	Rog 2005	Collin 2007	Aragona 2009	Tomassini 2014	Collin 2010	Kavia 2010	Novotna 2011	Zajicek 2012	Langford 2013	Zajicek 2013	Turcotte 2015	ESCALA	Afectación	Función corporal y estructura	Actividad	Participación
																<i>Motricity index-arms</i>	Potencia muscular MMSS	X		
																<b>Movilidad (global)</b>				
																<b>Movilidad corporal</b>				
																MSSS-88- <i>Ability to walk</i>	Marcha	X	X	
																MSSS-88- <i>Activities of daily living</i>	CdV-Actividades de la vida diaria	X	X	X
																MSSS-88- <i>Body movement</i>	Movimiento corporal	X	X	
																MSWS-12	Marcha		X	
																RMI	Movimiento corporal		X	
																SF-36- <i>Physical functioning</i>	CdV-Movimiento corporal			X
																<i>Walking-VAS</i>	Marcha		X	
																<b>Trastorno de la marcha</b>				
																<i>Timed 10-m Walk</i>	Marcha		X	
																<i>Timed 25-Foot Walk</i>	Marcha		X	
																<b>Destreza (9-HPT)</b>				
																9-HPT	Destreza		X	
																<b>Alteraciones psiquiátricas/psicológicas</b>				
																<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	Depresión	X		
																GHQ-28/30	CdV-Alteraciones psicológicas			
																HADS- <i>Anxiety</i>	Ansiedad	X		
																HADS- <i>Depression</i>	Depresión	X		
																HR-QoL- <i>Psychological status</i>	CdV-Alteraciones psicológicas			X
																MSIS-29- <i>Psychological impact</i>	CdV-Alteraciones psicológicas			X
																MSQoL-54- <i>Mental health composite</i>	CdV-Alteraciones psicológicas		X	X
																MSSS-88- <i>Feelings</i>	CdV-Alteraciones psicológicas	X	X	

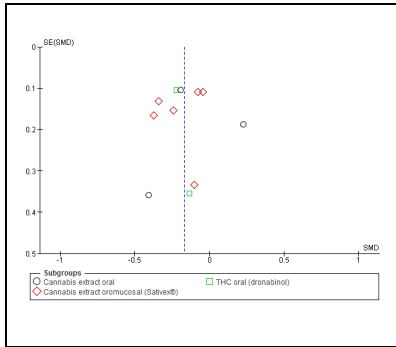
Killestein 2002	Zajicek 2003	Svendsen 2004	Vaney 2004	Wade 2004	Rog 2005	Collin 2007	Aragona 2009	Tomassini 2014	Collin 2010	Kavia 2010	Novotna 2011	Zajicek 2012	Langford 2013	Zajicek 2013	Turcotte 2015	ESCALA	Afectación	Función corporal y estructura	Actividad	Participación
																SCL-90 <i>Aggr</i>	Hostilidad	X		
																SCL-90 <i>Anx</i>	Ansiedad	X		
																SCL-90 <i>Depr</i>	Depresión	X		
																SCL-90 GSI	General	X		
																SCL-90 <i>Obsess</i>	Obsesiones y compulsiones	X		
																SCL-90 <i>Para</i>	Ideación paranoide	X		
																SCL-90 <i>Phob</i>	Ansiedad fóbica	X		
																SCL-90 <i>Psychosis</i>	Psicoticismo	X		
																SCL-90 <i>Sens</i>	Sensibilidad	X		
																SCL-90 <i>Somat</i>	Somatización	X		
																<i>Self-rating Anxiety Scale (SAS)</i>	Ansiedad	X		
																SF-36- <i>Mental health</i>	CdV-Alteraciones psicológicas			X
																<b>Ansiedad</b>				
																HADS- <i>Anxiety</i>	Ansiedad	X		
																SCL-90 <i>Anx</i>	Ansiedad	X		
																<i>Self-rating Anxiety Scale (SAS)</i>	Ansiedad	X		
																<b>Depresión</b>				
																<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	Depresión	X		
																HADS- <i>Depression</i>	Depresión	X		
																SCL-90 <i>Depr</i>	Depresión	X		
																<b>Alteraciones cognitivas</b>				
																<i>10/36 Spatial Recall Test</i>	Memoria episódica visual/espacial	X		
																AMIPB	Procesamiento	X		
																<i>Digit span of the WAIS R intelligence scale</i>	Evalúa la memoria verbal a corto plazo	X		
																PASAT	Velocidad de procesamiento auditivo y la memoria de trabajo	X		
																<i>Selective Reminding Test (SRT)</i>	Memoria episódica auditivo/verbal	X		

Killestein 2002	Zajicek 2003	Svendsen 2004	Vaney 2004	Wade 2004	Rog 2005	Collin 2007	Aragona 2009	Tomassini 2014	Collin 2010	Kavia 2010	Novotna 2011	Zajicek 2012	Langford 2013	Zajicek 2013	Turcotte 2015	ESCALA	Afectación	Función corporal y estructura	Actividad	Participación
																<i>Symbol Digit Modalities Test (SDMT)</i>	Velocidad de procesamiento Visual/espacial y memoria de trabajo.	X		
																<i>Word Generation List</i>	Fluidez semántica verbal	X		
																<b>Temblor</b>				
																NRS	Temblor	X		
																VAS	Temblor	X		
																Diario				
																<b>Fatiga</b>				
																<i>Fatigue Severity Scale</i>	CdV-Fatiga			X
																NRS	Fatiga	X		
																SF-36- <i>Vitality</i>	CdV-Fatiga			X
																<b>Función corporal y estructura/Actividad</b>				
																EDSS	Función corporal y estructura/ Marcha	X	X	
																EDSS- <i>Brainstem functional systems score</i>	Función corporal y estructura/ Marcha			
																MSFC	Velocidad de procesamiento auditivo y la memoria de trabajo/Marcha/Destreza			
																PASAT	Velocidad de procesamiento auditivo y la memoria de trabajo		X	
																<i>Timed 10-m Walk</i>	Marcha		X	
																<i>Timed 25-Foot Walk</i>	Marcha		X	
																9-HPT	Destreza		X	

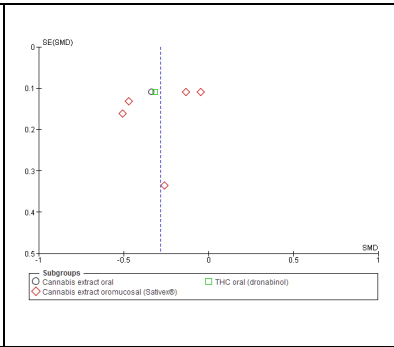
# ANEXO E. DIAGRAMAS DE EMBUDO

## EFICACIA

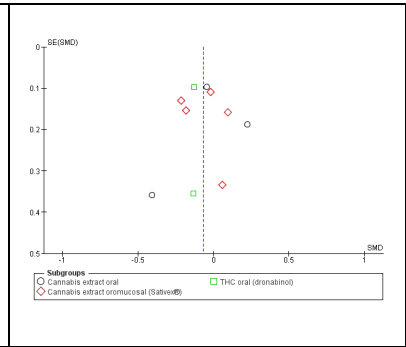
Espasticidad (global)



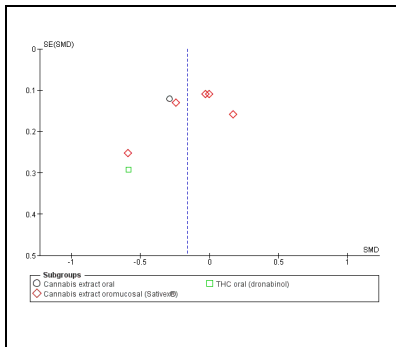
Espasticidad (subjettiva)



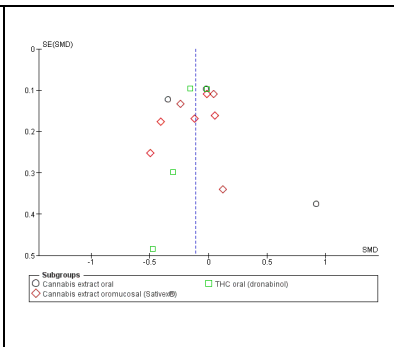
Espasticidad (Ashworth)



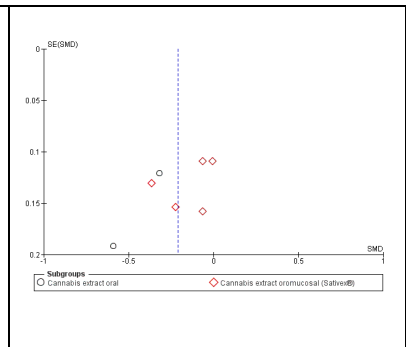
Dolor



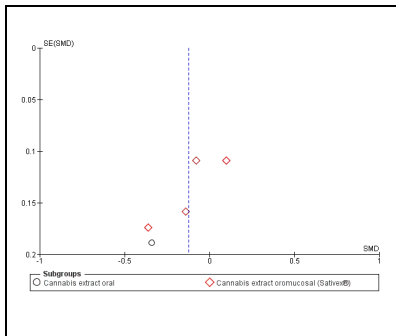
Calidad de vida



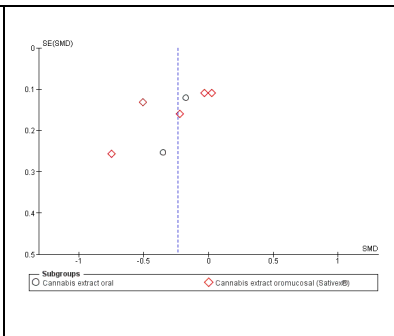
Espasmos



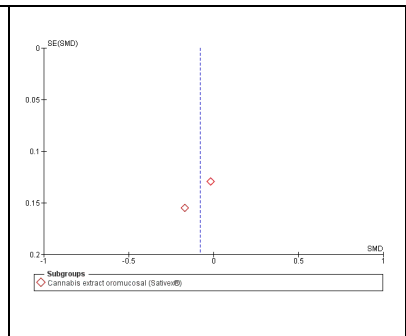
Alteraciones urinarias



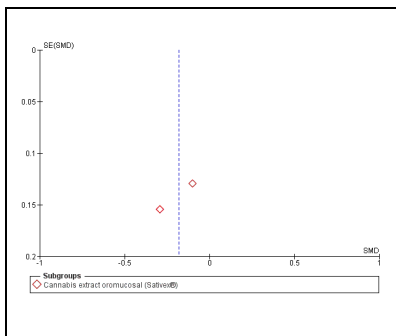
Alteraciones del sueño



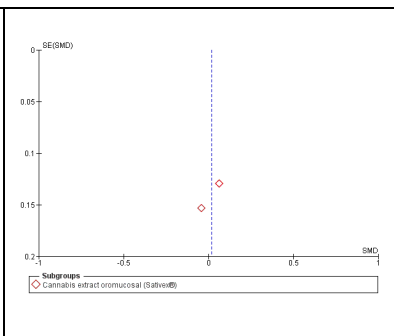
Motricidad (global-MI)



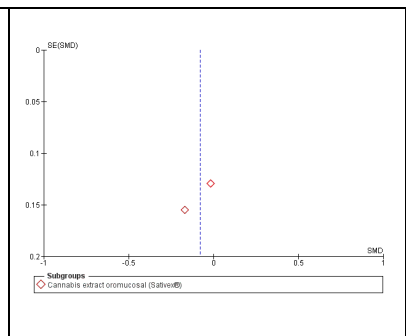
Motricidad de piernas (MI)



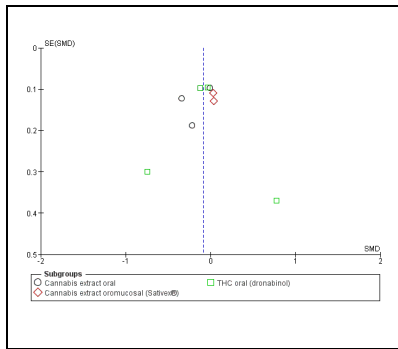
Motricidad de brazos (MI)



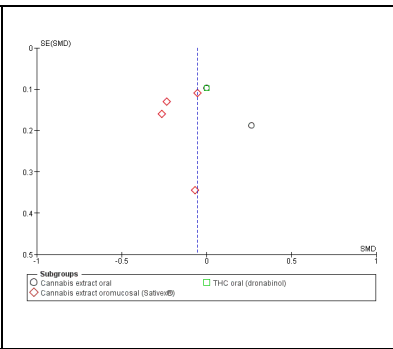
Movilidad (global)



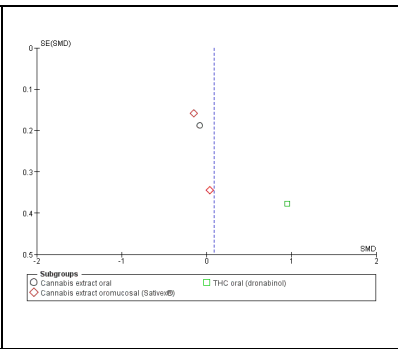
Movilidad corporal



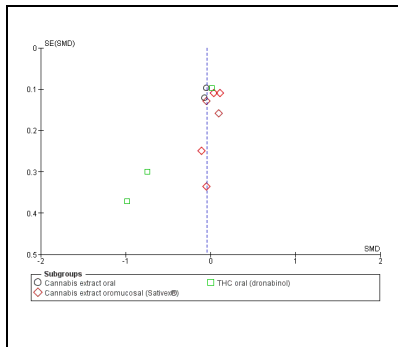
Trastorno de la marcha



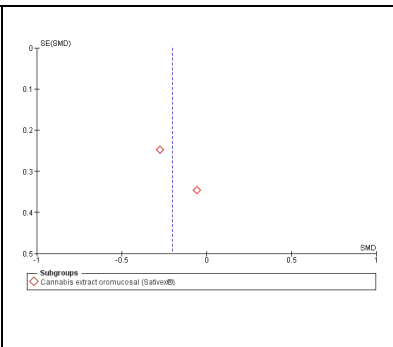
Destreza (9-HPT)



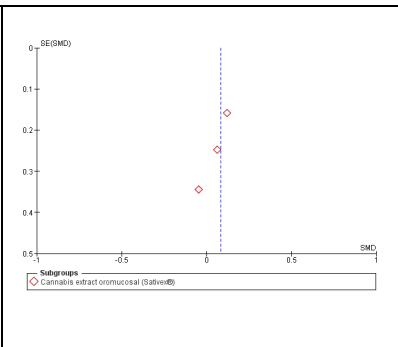
Alteraciones psiquiátricas/psicológicas



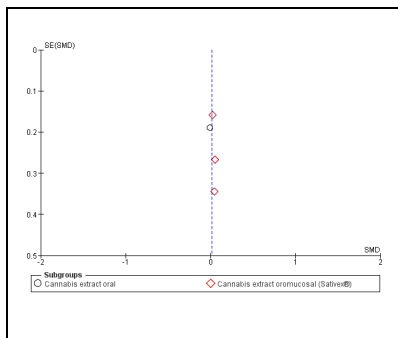
Ansiedad



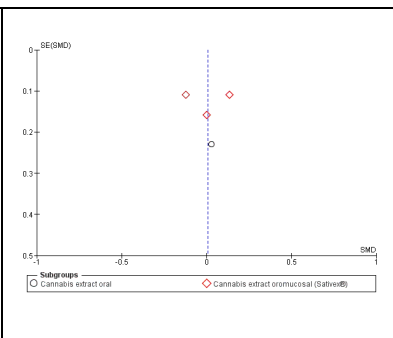
Depresión



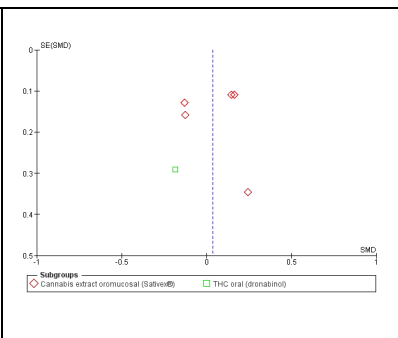
Alteraciones cognitivas



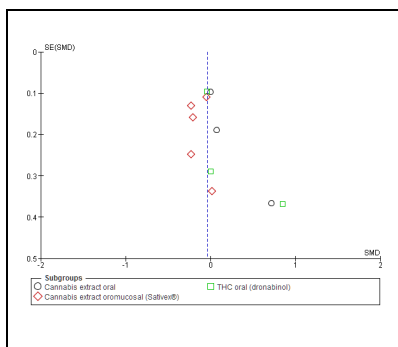
Temblor



Fatiga



Función corporal y estructura/Actividad



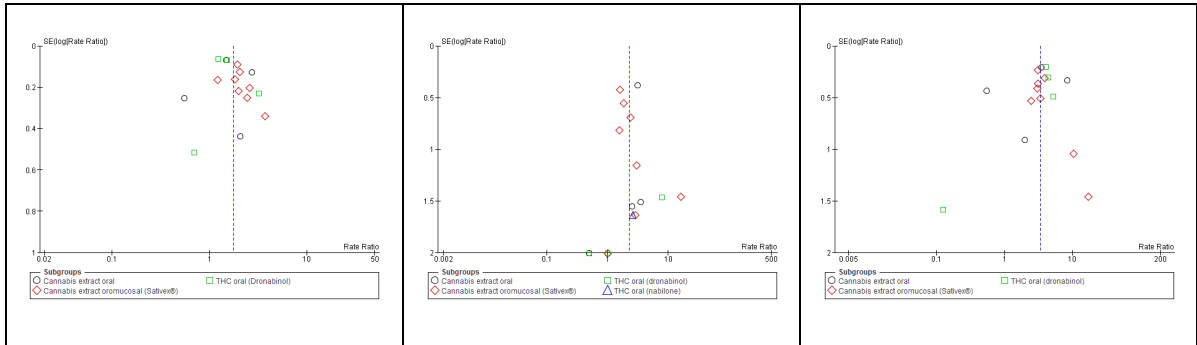


**TOLERABILIDAD**

Todos los eventos adversos

Abandonos por eventos adversos

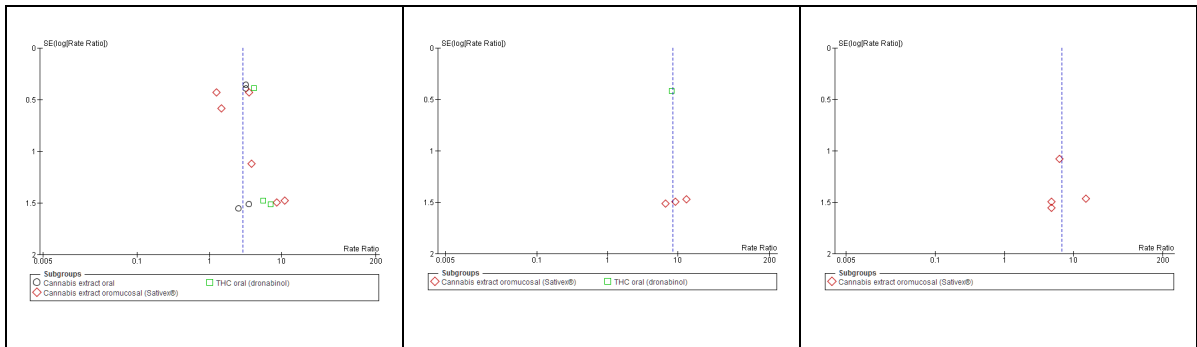
Mareo/Vértigo



Sequedad de boca

Disociación

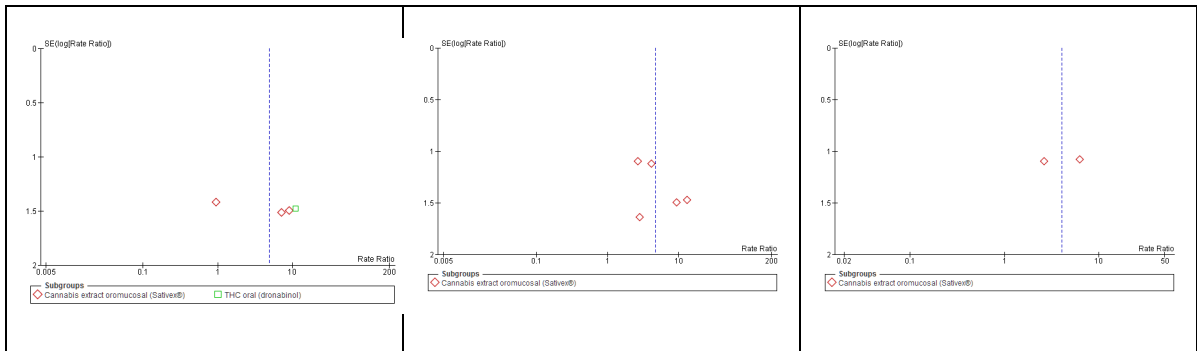
Alteración de la atención



Sensación de borrichera

Desorientación

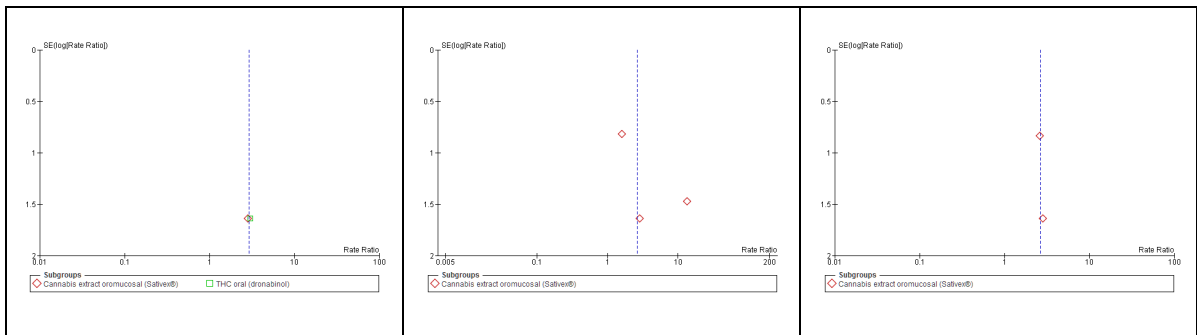
Disgeusia



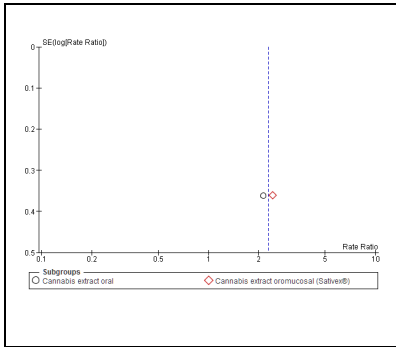
Trastornos del habla

Confusión

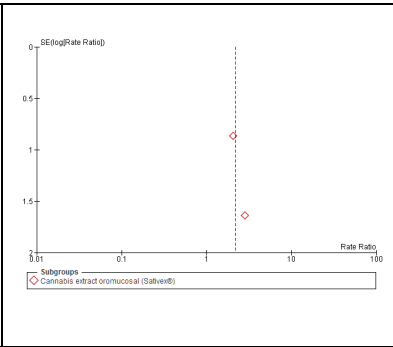
Sensación de anormalidad



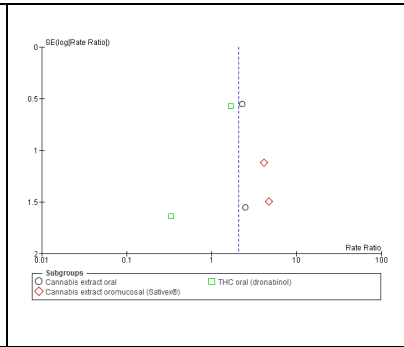
Astenia



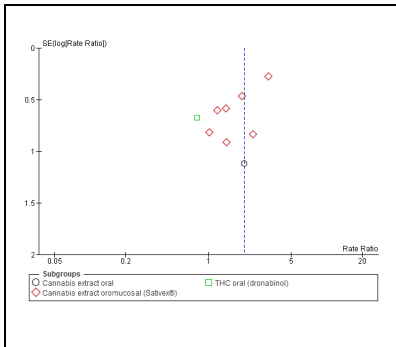
Alucinaciones



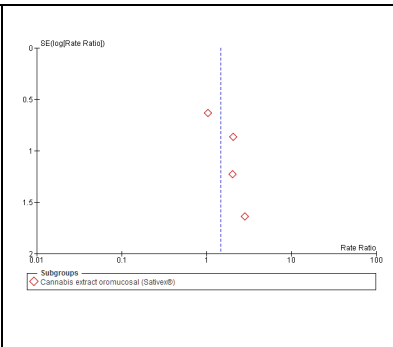
Trastornos de visión



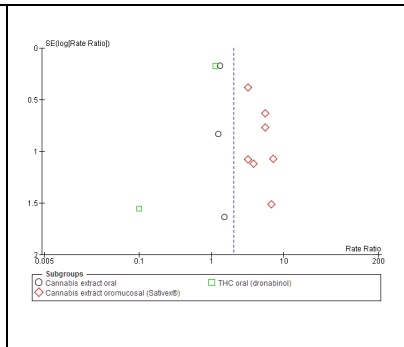
Náuseas



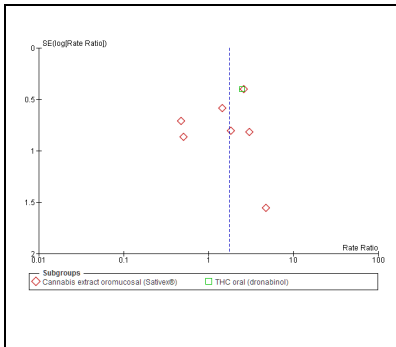
Vómitos



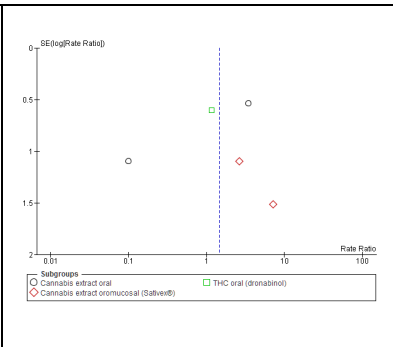
Somnolencia



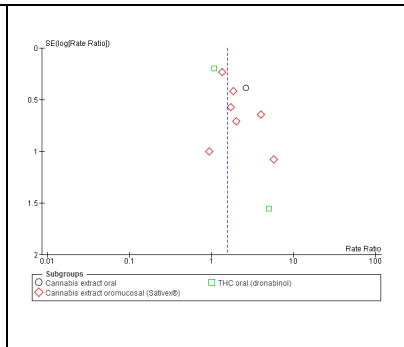
Diarrea



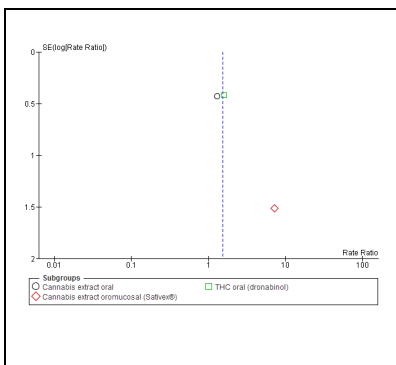
Estreñimiento



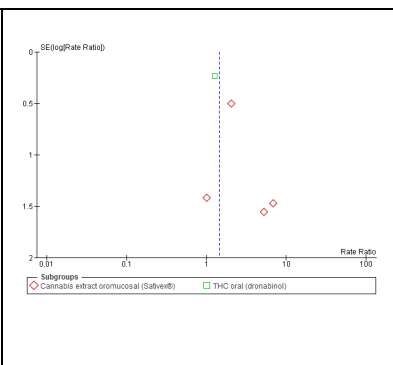
Fatiga



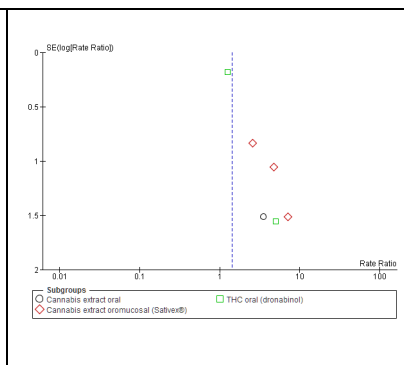
Parestesia/Entumecimiento



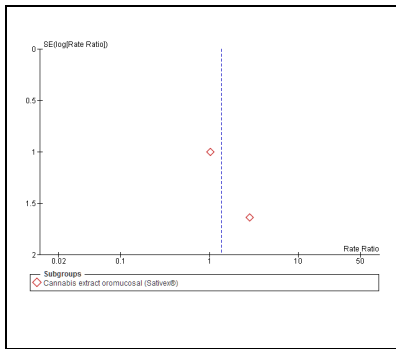
Depresión



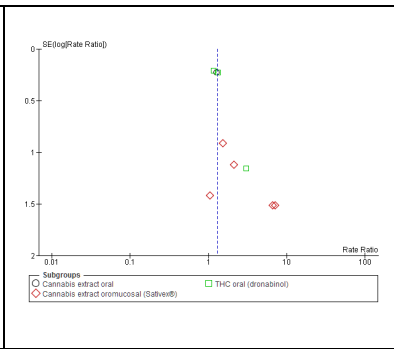
Alteración del equilibrio/Ataxia



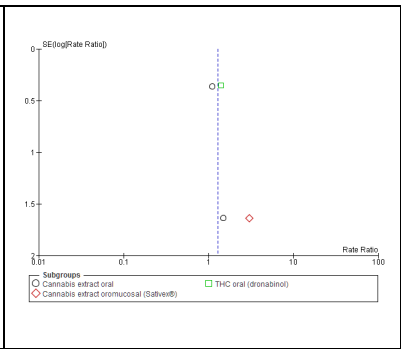
Paranoia



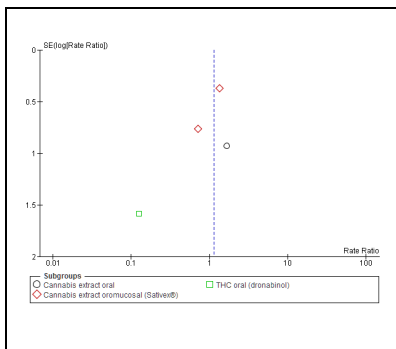
Debilidad



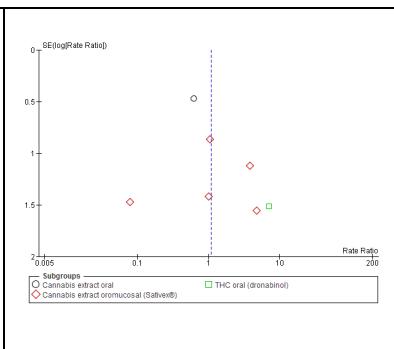
Temblor



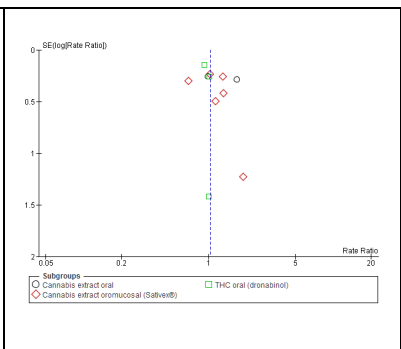
Espasticidad



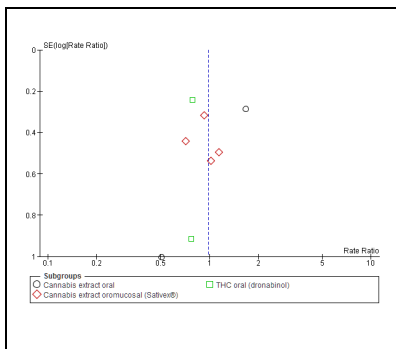
Euforia



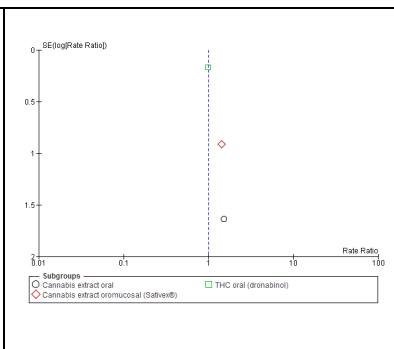
Infecciones/Infestaciones urinarias (incluye infecciones urinarias y otras)



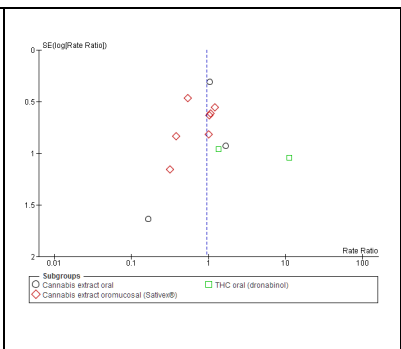
Infecciones urinarias



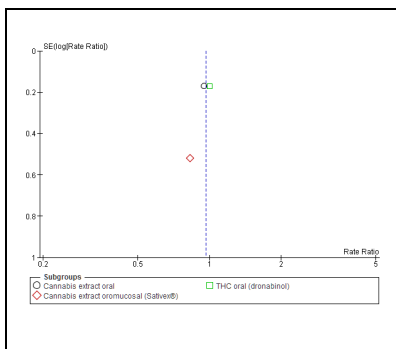
Caídas



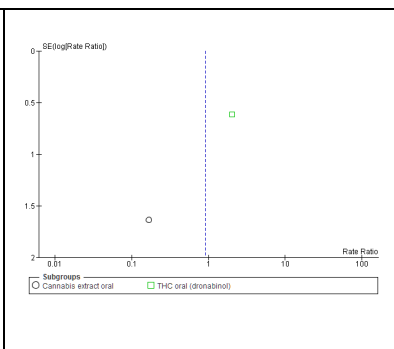
Cefalea



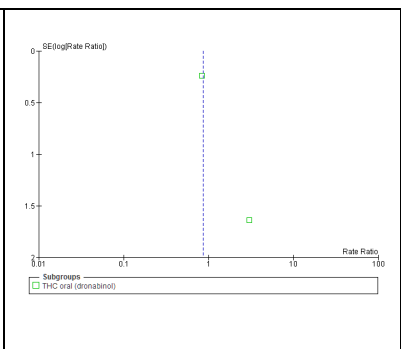
Espasmos



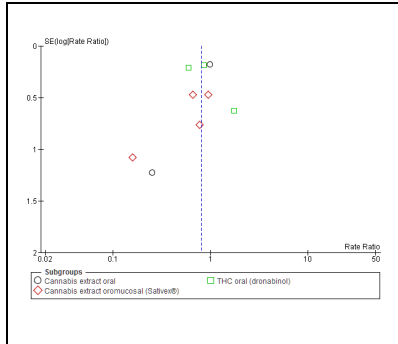
Palpitaciones



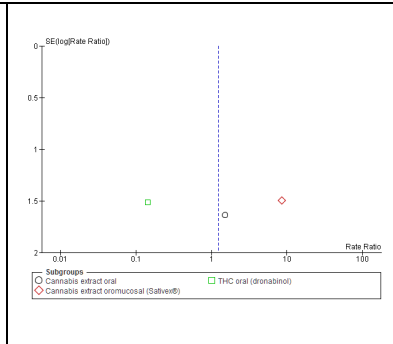
Alteraciones en las articulaciones



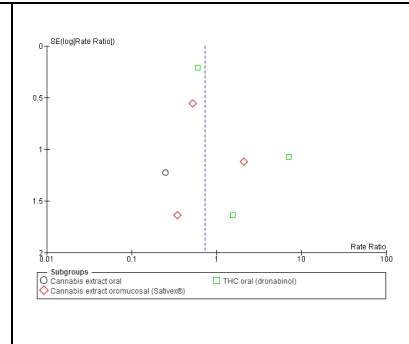
Dolor (total: incluye dolor abdominal, músculo-esquelético y oral)



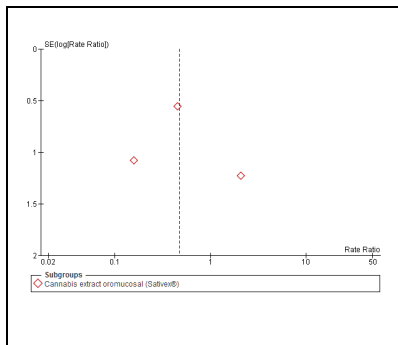
Dolor (Abdominal)



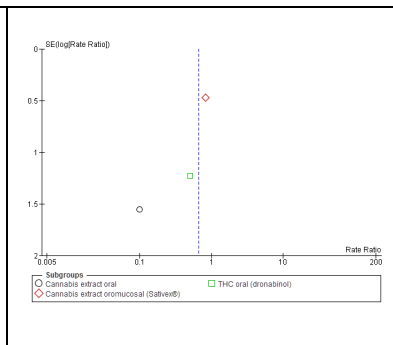
Dolor (Músculo-esquelético)



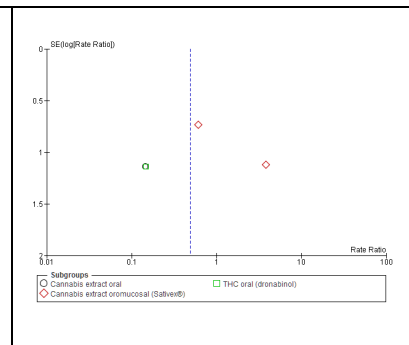
Dolor (Oral)



Insomnio



Recaídas en EM







## BIBLIOGRAFÍA

- Abanades, S. et al., 2005. Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20, pp.187-198.
- Abrams, D.I. et al., 2011. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 90(6), pp.844-51.
- Adams, R., 1942. Marihuana: Harvey Lecture, February 19, 1942. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 18(11), pp.705-30.
- Agència d'Informació, A. i Q. en S. (AIAQS), 2012. *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple* 1ª ed. A. i Q. en S. Agència d'Informació, ed., Barcelona.
- Álvarez-Cermeño, J.C. et al., 2007. *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple* Sociedad Española de Neurología, ed., Barcelona: Prous Science.
- Ben Amar, M., 2006. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of ethnopharmacology*, 105(1-2), pp.1-25.
- Amatachaya, S. et al., 2014. Concurrent validity of the 10-meter walk test as compared with the 6-minute walk test in patients with spinal cord injury at various levels of ability. *Spinal cord*, 52(4), pp.333-6.
- Amato, M.P. et al., 2010. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 31(Suppl 2), pp.S211-4.
- Van Amsterdam, J., Brunt, T. & van den Brink, W., 2015. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), pp.254-263.
- Anderton, S.M. & Liblau, R.S., 2008. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Current opinion in neurology*, 21(3), pp.248-54.
- Antel, J., Gregory, P.C. & Nordheim, U., 2006. CB1 cannabinoid receptor antagonists for treatment of obesity and prevention of comorbid metabolic disorders. *Journal of medicinal chemistry*, 49(14), pp.4008-16.
- Aragona, M. et al., 2009. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clinical neuropharmacology*, 32(1), pp.41-7.
- Arbizu-Urdiain, T. & Martínez-Yélamos, A., 2000. Daño axonal en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 30(12), pp.1223-1227.
- Arévalo-Martín, A. et al., 2008. CB2 cannabinoid receptors as an emerging target for demyelinating diseases: from neuroimmune interactions to cell replacement strategies. *British journal of pharmacology*, 153(2), pp.216-225.

- Arroyo, R., Vila, C. & Dechant, K.L., 2014. Impact of Sativex(®) on quality of life and activities of daily living in patients with multiple sclerosis spasticity. *Journal of comparative effectiveness research*, 3(4), pp.435-44.
- Arruti, M. et al., 2015. [Smoking and multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, 60(4), pp.169-78.
- Asano, M. & Finlayson, M.L., 2014. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Multiple sclerosis international*, 2014, p.798285.
- Ascherio, A. & Munger, K., 2008. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Seminars in neurology*, 28(1), pp.17-28.
- Ashton, J.C. et al., 2006. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neuroscience letters*, 396(2), pp.113-6.
- Ashworth, B., 1964. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *The Practitioner*, 192, pp.540-2.
- Atwood, B.K. et al., 2012. Functional selectivity in CB(2) cannabinoid receptor signaling and regulation: implications for the therapeutic potential of CB(2) ligands. *Molecular pharmacology*, 81(2), pp.250-63.
- Aviello, G., Romano, B. & Izzo, A.A., 2008. Cannabinoids and gastrointestinal motility: animal and human studies. *European review for medical and pharmacological sciences*, 12 Suppl 1, pp.81-93.
- Awad, A.M. & Stüve, O., 2010. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: new insights and therapeutic implications. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 16(5 Multiple Sclerosis), pp.166-80.
- Basinski, H., Jensen, H.B. & Stenager, E., 2014. [There is evidence for the use of cannabinoids for symptomatic treatment of multiple sclerosis.]. *Ugeskrift for laeger*, 176(12A).
- Baskerville, T.A. & Douglas, A.J., 2010. Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3), pp.e92-123.
- Batalla, A. et al., 2014. Modulation of brain structure by catechol-O-methyltransferase Val(158) Met polymorphism in chronic cannabis users. *Addiction biology*, 19(4), pp.722-32.
- Batalla, A. et al., 2013. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PloS one*, 8(2), p.e55821.
- Beard, S., Hunn, A. & Wight, J., 2003. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 7(40), pp.iii, ix-x, 1-111.
- Beardsley, P.M., Thomas, B.F. & McMahon, L.R., 2009. Cannabinoid CB1 receptor antagonists as potential pharmacotherapies for drug abuse disorders. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 21(2), pp.134-42.



- Beck, A.T. et al., 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, pp.561-71.
- Bedi, G., Cooper, Z.D. & Haney, M., 2013. Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addiction biology*, 18(5), pp.872-81.
- Beiske, A.G. et al., 2004. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 11(7), pp.479-82.
- Bellocchio, L. et al., 2008. The Endocannabinoid System and Energy Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), pp.850-857.
- Ben-Shabat, S. et al., 1998. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology*, 353(1), pp.23-31.
- Benito, C. et al., 2008. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *British journal of pharmacology*, 153(2), pp.277-85.
- Bennett, J.L. & Stüve, O., 2009. Update on inflammation, neurodegeneration, and immunoregulation in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Clinical neuropharmacology*, 32(3), pp.121-32.
- Berben, L., Sereika, S.M. & Engberg, S., 2012. Effect size estimation: methods and examples. *International journal of nursing studies*, 49(8), pp.1039-47.
- Berlin, J.A., 1997. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet*, 350(9072), pp.185-6.
- Bermejo, P.E., Oreja-Guevara, C. & Díez-Tejedor, E., 2010. [Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment]. *Revista de neurologia*, 50(2), pp.101-8.
- Bermudez-Silva, F.J., Cardinal, P. & Cota, D., 2012. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(1), pp.114-24.
- Van Beugen, S. et al., 2014. Internet-based cognitive behavioral therapy for patients with chronic somatic conditions: a meta-analytic review. *Journal of medical Internet research*, 16(3), p.e88.
- Bialystok, E. et al., 2015. Publication Bias and the Validity of Evidence: What's the Connection? *Psychological science*.
- Bilkei-Gorzo, a., 2012. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), pp.3326-3341.
- Biondi-Zoccai, G. et al., 2015. Network meta-analysis for evidence synthesis: what is it and why is it posed to dominate cardiovascular decision making? *International journal of cardiology*, 182, pp.309-14.

- Bland, J.M. & Altman, D.G., 2004. The logrank test. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7447), p.1073.
- Bobholz, J.A. & Rao, S.M., 2003. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in neurology*, 16(3), pp.283-8.
- Bohannon, R.W. & Smith, M.B., 1987. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical therapy*, 67(2), pp.206-7.
- Boomer, J.A. & Siatkowski, R.M., 2003. Optic neuritis in adults and children. *Seminars in ophthalmology*, 18(4), pp.174-80.
- Boon, M.R. et al., 2014. Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 28(12), pp.5361-75.
- Borenstein, M. et al., 2009. Complex Data Structures. En *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., pp. 215-244.
- Boringa, J.B. et al., 2001. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7(4), pp.263-7.
- Bosma, R. et al., 2005. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica*, 112(1), pp.1-5.
- Bosson, M.G. et al., 2009. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(3), pp.759-66.
- Bradley, W.G. et al., 2010. *Neurología clínica* 5ª ed. W. G. Bradley et al., eds., Barcelona: Elsevier.
- Brignardello-Petersen, R., Rochwerg, B. & Guyatt, G.H., 2014. What is a network meta-analysis and how can we use it to inform clinical practice? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 124(12), pp.659-60.
- Brown, A.J., 2007. Novel cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*, 152(5), pp.567-75.
- Buscemi, N. et al., 2006. Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*, 59(7), pp.697-703.
- Cabrera Gómez, J.A. et al., 2009. *Guías de práctica clínica. Esclerosis múltiple* G. Peraza Rodríguez, ed., La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Cadavid, D., Tang, Y. & O'Neill, G., 2010. [Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, 51(6), pp.321-9.
- Calvaruso, G. et al., 2012. Cannabinoid-associated cell death mechanisms in tumor models (review). *International journal of oncology*, 41(2), pp.407-13.

- Camean, A., 1995. *Toxicología avanzada* M. Repetto, ed., Madrid: Ediciones Díaz de Santos.
- Campillo, N.E. & Páez, J.A., 2009. Cannabinoid system in neurodegeneration: new perspectives in Alzheimer's disease. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 9(5), pp.539-59.
- Capurro N., D., Gabrielli N., L. & Letelier S., L.M., 2004. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Revista Médica de Chile*, 132(12), pp.1557-1560.
- Carretero Ares, J.L., Bowakim Dib, W. & Acebes Rey, J.M., 2001. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*, 11(9), pp.516-529.
- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores, 2011. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]*, Barcelona.
- Chan, A.-W. & Altman, D.G., 2005. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7494), p.753.
- Chinn, S., 2000. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Statistics in medicine*, 19(22), pp.3127-3131.
- Chu, H. et al., 2012. Bivariate random effects models for meta-analysis of comparative studies with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk. *Statistical methods in medical research*, 21(6), pp.621-33.
- Cid-Ruzafa, J. & Damián-Moreno, J., 1997. Valoración de la discapacidad física: el Índice de Barthel. *Revista Española de Salud Pública*, 71, pp.127-137.
- Cleeland, C.S., 2009. *The Brief Pain Inventory User Guide* C. S. Cleeland, ed., Texas.
- Cohen, J.A. et al., 2014. The clinical meaning of walking speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis. *JAMA neurology*, 71(11), pp.1386-93.
- Collin, C. et al., 2010. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological research*, 32(5), pp.451-9.
- Collin, C. et al., 2007. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 14(3), pp.290-6.
- Collin, C. & Wade, D., 1990. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 53(7), pp.576-9.
- Committee, M.T.R. and A. (MTRAC), 2013. Commissioning Guidance Cannabis extract (Sativex®).
- Compston, A., 2004. «The marvellous harmony of the nervous parts»: the origins of multiple sclerosis. *Clinical medicine (London, England)*, 4(4), pp.346-54.

- Conte, A. et al., 2008. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *European journal of pain (London, England)*, pp.10-15.
- Cook, D.J., Sackett, D.L. & Spitzer, W.O., 1995. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *Journal of clinical epidemiology*, 48(1), pp.167-71.
- Corey, S., 2005. Recent developments in the therapeutic potential of cannabinoids. *Puerto Rico health sciences journal*, 24(1), pp.19-26.
- Counsell, C., 1997. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Annals of internal medicine*, 127(5), pp.380-7.
- Cutter, G.R. et al., 1999. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain: a journal of neurology*, 122 ( Pt 5, pp.871-82.
- D'Souza, D.C. et al., 2004. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), pp.1558-72.
- Deliu, E. et al., 2015. The Lysophosphatidylinositol Receptor GPR55 Modulates Pain Perception in the Periaqueductal Grey. *Molecular pharmacology*.
- DerSimonian, R. & Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 7(3), pp.177-88.
- Devane, W.A. et al., 1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*, 34(5), pp.605-13.
- Devane, W.A. et al., 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5090), pp.1946-9.
- Dhopeshwarkar, A. & Mackie, K., 2014. CB2 Cannabinoid receptors as a therapeutic target-what does the future hold? *Molecular pharmacology*, 86(4), pp.430-7.
- Diamond, G.A. & Kaul, S., 2013. On reporting of effect size in randomized clinical trials. *The American journal of cardiology*, 111(4), pp.613-7.
- Díaz-Alonso, J., Guzmán, M. & Galve-Roperh, I., 2012. Endocannabinoids via CB<sub>1</sub> receptors act as neurogenic niche cues during cortical development. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367(1607), pp.3229-41.
- Dorey, F., 2010. The p value: what is it and what does it tell you? *Clinical orthopaedics and related research*, 468(8), pp.2297-8.
- Ebers, G.C., 2008. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 7(3), pp.268-77.
- Egger, M. & Smith, G.D., 1997. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7119), pp.1371-1374.

- Elsohly, M.A. & Slade, D., 2005. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life sciences*, 78(5), pp.539-48.
- Emery, S.M. et al., 2014. Combined antiproliferative effects of the aminoalkylindole WIN55,212-2 and radiation in breast cancer cells. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 348(2), pp.293-302.
- Farreras Valentí, P. & Rozman, C. eds., 2012. *Medicina Interna* 17<sup>a</sup> ed., Barcelona: Elsevier España.
- Felder, C.C. et al., 1996. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS letters*, 393(2-3), pp.231-5.
- Ferguson, B. et al., 1997. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain: a journal of neurology*, 120 ( Pt 3, pp.393-9.
- Fernández, O., 2000. Epidemiología de la esclerosis múltiple. controversias y realidades. *Rev Neurol*, 30(10), pp.964-967.
- Fernández, Ó. et al., 2013. Revisión de las novedades presentadas en el XXVIII congreso del comité europeo para el tratamiento e investigación en esclerosis múltiple (ECTRIMS) (III). *Revista de Neurología*, 57(7), pp.317-329.
- Fernández, Ó., Fernández, V.E. & Guerrero, M., 2005. *Esclerosis Múltiple* 2<sup>a</sup> ed. Ó. Fernández, V. E. Fernández, & M. Guerrero, eds., Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España.
- Fernández-Ballart, J.D., Vobecky, J. & Martí-Henneberg, C., 1991. [Meta-analysis: the synthesis and integration of the results of independent studies in medicine]. *Medicina clínica*, 96(10), pp.382-7.
- Fernández-Ruiz, J., 2012. [Cannabinoid drugs for neurological diseases: what is behind?]. *Revista de neurología*, 54(10), pp.613-28.
- Fernández-Ruiz, J., 2009. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *British journal of pharmacology*, 156(7), pp.1029-40.
- Fernández-Ruiz, J. et al., 2010. The endocannabinoid system as a target for the treatment of neuronal damage. *Expert opinion on therapeutic targets*, 14(4), pp.387-404.
- Ferreira González, I., Urrútia, G. & Alonso-Coello, P., 2011. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista Espanola de Cardiologia*, 64(8), pp.688-696.
- Flachenecker, P., Henze, T. & Zettl, U.K., 2014a. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *European neurology*, 72(1-2), pp.95-102.
- Flachenecker, P., Henze, T. & Zettl, U.K., 2014b. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *European neurology*, 71(5-6), pp.271-9.

- Foley, P.L. et al., 2013. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(5), pp.632-42.
- Fonseca, B.M. et al., 2011. Modulation of the novel cannabinoid receptor - GPR55 - during rat fetoplacental development. *Placenta*, 32(6), pp.462-9.
- Fonseca, F., Farré, M. & Torrens, M., 2007. Análisis de resultados. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. En Ballesteros J., T. M., & V. J.C., eds. *Manual introductorio a la investigación en drogodependencias drogodependencias (Formación Continuada en Trastornos Adictivos, Volumen 3, 2006)*. Valencia: Sociedad Española de Toxicomanías, pp. 123-136.
- Foroozan, R. et al., 2002. Acute demyelinating optic neuritis. *Current opinion in ophthalmology*, 13(6), pp.375-80.
- Friedman, J.H., 2012. Number needed to treat (NNT); number needed to harm (NNH). *Medicine and health, Rhode Island*, 95(1), pp.2-3.
- Friedrich, J.O., Adhikari, N.K.J. & Beyene, J., 2007. Inclusion of zero total event trials in meta-analyses maintains analytic consistency and incorporates all available data. *BMC medical research methodology*, 7, p.5.
- Fritz, C.O., Morris, P.E. & Richler, J.J., 2012. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology. General*, 141(1), pp.2-18.
- Furukawa, T.A. & Leucht, S., 2011. How to obtain NNT from Cohen's d: comparison of two methods. *PloS one*, 6(4), p.e19070.
- Galer, B.S. & Jensen, M.P., 1997. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology*, 48(2), pp.332-338.
- Galindo, L., Farré, M. & Torrens, M., 2014. Aspectos neurobiológicos asociados al consumo de cannabis y en pacientes con psicosis. En J. Ezcurra, ed. *Innovación y Psiquiatría. XXII Curso de Actualización en Psiquiatría. Psiquiatría.com*. Palma de Mallorca, pp. 129-151.
- Gaoni, Y. & Mechoulam, R., 1971. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 93(1), pp.217-24.
- Giedraitiene, N. et al., 2015. Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis Patients with Abolished Interferon-beta Bioavailability. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, pp.1512-9.
- Giménez, A., 2012. ¿Qué es un meta-análisis? y ¿cómo leerlo? *Farmacología Clínica*, 7(1), pp.16-27.
- Gisbert, J.P. & Bonfill, X., 2004. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol*, 27(3), pp.129-149.
- Glass, G. V., 1976. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*, 5(10), pp.3-8.

- Glass, M. & Felder, C.C., 1997. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(14), pp.5327-33.
- Glassmire, D.M. et al., 2015. Derivation and Cross-Validation of Cutoff Scores for Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders on WAIS-IV Digit Span-Based Performance Validity Measures. *Assessment*.
- Godlewski, G. et al., 2009. Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 89(3-4), pp.105-11.
- Goldberg, D. & Williams, P., 1991. *A User's Guide to the General Health Questionnaire*, NFER-Nelson.
- Goldberg, D.P. & Hillier, V.F., 1979. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological medicine*, 9(1), pp.139-45.
- Gong, J.-P. et al., 2006. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain research*, 1071(1), pp.10-23.
- Gonsiorek, W. et al., 2000. Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide. *Molecular pharmacology*, 57(5), pp.1045-50.
- González de Dios, J., Buñuel Álvarez, J. & Aparicio Rodrigo, M., 2011. Fundamentos de medicina basada en la evidencia. Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis : declaración PRISMA Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis : declaración PRISMA. *Evid Pediatr*, pp.1-6.
- González, J.A., Cobo, E. & Vilaró, M., 2014. Revisión sistemática y meta-análisis. En UPC et al., eds. *Bioestadística para no estadísticos*. Barcelona.
- Gray, K.M. et al., 2012. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *The American journal of psychiatry*, 169(8), pp.805-12.
- Greco, T. et al., 2013. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart, lung and vessels*, 5(4), pp.219-25.
- Greydanus, D.E. et al., 2013. Marijuana: Current Concepts. *Frontiers in Public Health*, 1(October), pp.1-17.
- Gronwall, D.M.A., 1977. Paced Auditory Serial-Addition Task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), pp.367-373.
- Grotenhermen, F., 2006. Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids*, 1(1), pp.10-14.
- Grotenhermen, F., 2005. Cannabinoids. *Current drug targets. CNS and neurological disorders*, 4(5), pp.507-30.
- Grotenhermen, F., 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics*, 42(4), pp.327-60.

- Grotenhermen, F. & Müller-Vahl, K., 2012. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt international*, 109(29-30), pp.495-501.
- Grundy, R.I., 2002. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert opinion on investigational drugs*, 11(10), pp.1365-74.
- Grundy, R.I., Rabuffetti, M. & Beltramo, M., 2001. Cannabinoids and neuroprotection. *Molecular neurobiology*, 24(1-3), pp.29-51.
- Guerrero, Á.L., 2009. Charcot: Historia de un descubrimiento. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 11, pp.11-17.
- Guevara, J.P., Berlin, J.A. & Wolf, F.M., 2004. Meta-analytic methods for pooling rates when follow-up duration varies: a case study. *BMC medical research methodology*, 4, p.17.
- Gui, H. et al., 2014. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(5), pp.802-9.
- Guindon, J. & Hohmann, A.G., 2008. A physiological role for endocannabinoid-derived products of cyclooxygenase-2-mediated oxidative metabolism. *British journal of pharmacology*, 153(7), pp.1341-3.
- Guyatt, G. et al., 2015. *Users' Guides to the Medical Literature. Essentials of Evidence-Based Clinical Practice 3<sup>a</sup> ed.* G. Guyatt et al., eds., UU. EE.: McGraw-Hill Education.
- Guyatt, G.H. et al., 2008. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7651), pp.995-8.
- Hall, W. & Degenhardt, L., 2014. The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Testing and Analysis*, 6(1-2), pp.39-45.
- Hansen, H.S., 2010. Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain. *Experimental neurology*, 224(1), pp.48-55.
- Hanson, R.K. & Broom, I., 2005. The utility of cumulative meta-analysis: application to programs for reducing sexual violence. *Sexual abuse: a journal of research and treatment*, 17(4), pp.357-73.
- Hanus, L. et al., 2001. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), pp.3662-5.
- Hashimoto-dani, Y., Ohno-Shosaku, T. & Kano, M., 2007. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 13(2), pp.127-37.
- Haskó, J. et al., 2014. CB2 receptor activation inhibits melanoma cell transmigration through the blood-brain barrier. *International journal of molecular sciences*, 15(5), pp.8063-74.
- Hauser, S.L. et al., 1983. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *The New England journal of medicine*, 308(4), pp.173-80.



- Health Canada, 2013. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids.
- Herdman, M., Badia, X. & Berra, S., 2001. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*, 28(06), pp.425-430.
- Hermann, A., Kaczocha, M. & Deutsch, D.G., 2006. 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) membrane transport: history and outlook. *The AAPS journal*, 8(2), pp.E409-12.
- Hill, K.P., 2015. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems. *JAMA*, 313(24), p.2474.
- Hillig, K.W. & Mahlberg, P.G., 2004. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *American journal of botany*, 91(6), pp.966-75.
- Ho, W.-S. V, Barrett, D.A. & Randall, M.D., 2008. «Entourage» effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *British journal of pharmacology*, 155(6), pp.837-46.
- Hobart, J.C. et al., 2006. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 1), pp.224-34.
- Hobart, J.C. et al., 2003. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60(1), pp.31-6.
- Holi, M., 2003. *Assessment of psychiatric symptoms using the SCL-90* Medical Faculty of the University of Helsinki, ed., Helsinki: Helsinki University Printing House.
- Howlett, A.C. et al., 2004. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*, 47 Suppl 1, pp.345-58.
- Howlett, A.C., 1984. Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life sciences*, 35(17), pp.1803-10.
- Howlett, A.C. et al., 2002. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol. Rev.*, 54(2), pp.161-202.
- Howlett, A.C., Qualy, J.M. & Khachatrian, L.L., 1986. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Molecular pharmacology*, 29(3), pp.307-13.
- Hsieh, C.L., Hsueh, I.P. & Mao, H.F., 2000. Validity and responsiveness of the rivermead mobility index in stroke patients. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, 32(3), pp.140-2.
- Huestis, M.A., 2007. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry and Biodiversity*, 4(8), pp.1770-1804.
- Huestis, M.A., 2005. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handbook of experimental pharmacology*, (168), pp.657-90.

- Hurst, H. & Bolton, J., 2004. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 27(1), pp.26-35.
- Iskedjian, M. et al., 2007. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current medical research and opinion*, 23(1), pp.17-24.
- Iversen, L., 2003. Cannabis and the brain. *Brain: a journal of neurology*, 126(Pt 6), pp.1252-70.
- Izquierdo, G. & Peña, J.L.R., 2003. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*, 36(2), pp.145-152.
- Izzo, A.A. et al., 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences*, 30(10), pp.515-27.
- Jenniches, I. et al., 2015. Anxiety, Stress, and Fear Response in Mice with Reduced Endocannabinoid Levels. *Biological psychiatry*.
- Jick, S.S. et al., 2014. Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *Journal of neurology*, 261(8), pp.1508-17.
- Jongen, P.J., Ter Horst, A.T. & Brands, A.M., 2012. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva medica*, 103(2), pp.73-96.
- Junquera, L.M., Albertos, J.M. & Olay, S., 2003. Medicina basada en la evidencia ( MBE ). *Medicina*, 25, pp.265-272.
- Kamm, C.P. et al., 2015. Home-based training to improve manual dexterity in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*.
- Kano, M. et al., 2009. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological reviews*, 89(1), pp.309-80.
- Karabudak, R. et al., 2015. Functional clinical outcomes in multiple sclerosis: Current status and future prospects. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(3), pp.192-201.
- Karschner, E.L. et al., 2011. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 89(3), pp.400-7.
- Katona, I. & Freund, T.F., 2012. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual review of neuroscience*, 35, pp.529-58.
- Kaushansky, N. et al., 2015. Role of a novel HLA-DQA1\*01:02;DRB1\*15:01 mixed-isotype heterodimer in the pathogenesis of «humanized» multiple sclerosis-like disease. *The Journal of biological chemistry*, 290(24), pp.15260-78.
- Kavia, R.B.C. et al., 2010. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(11), pp.1349-59.
- Kelley, K. & Preacher, K.J., 2012. On effect size. *Psychological methods*, 17(2), pp.137-52.

- Khan, F. et al., 2007. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), p.CD006036.
- Khan, F., Amatya, B. & Galea, M., 2014. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 5, p.177.
- Khare, S. & Seth, D., 2015. Lhermitte's Sign: The Current Status. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(2), pp.154-6.
- Kieseier, B.C. & Pozzilli, C., 2012. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(7), pp.914-24.
- Killestein, J. et al., 2002. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, 58(9), pp.1404-7.
- Kim, H.-Y., 2014. Statistical notes for clinical researchers: Two-way analysis of variance (ANOVA)-exploring possible interaction between factors. *Restorative dentistry & endodontics*, 39(2), pp.143-7.
- Kirkham, T.C., 2009. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 21(2), pp.163-71.
- Klein, C. et al., 2011. Cannabidiol potentiates  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 218(2), pp.443-57.
- Koch, M. et al., 2006. Cannabinoids attenuate norepinephrine-induced melatonin biosynthesis in the rat pineal gland by reducing arylalkylamine N-acetyltransferase activity without involvement of cannabinoid receptors. *Journal of neurochemistry*, 98(1), pp.267-78.
- Koch, M.W. et al., 2014. Hand dexterity and direct disease related cost in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 341(1-2), pp.51-4.
- Koehler, J. et al., 2014. Clinical experience with THC:CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity. *The International journal of neuroscience*, 124(9), pp.652-6.
- Koppel, B.S. et al., 2014. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17), pp.1556-63.
- Kragt, J.J. et al., 2011. Disease progression in multiple sclerosis: combining physicians' and patients' perspectives? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(2), pp.234-40.
- Kris, M.G., 2003. Why do we need another antiemetic? Just ask. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(22), pp.4077-80.
- Krupp, L.B. et al., 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46(10), pp.1121-3.

- Kumar, R.N., Chambers, W.A. & Pertwee, R.G., 2001. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56(11), pp.1059-68.
- Kurtzke, J.F., 1975. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 51(2), pp.137-57.
- Kurtzke, J.F., 2000. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *Journal of neurovirology*, 6 Suppl 2, pp.S134-40.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), pp.1444-52.
- Kuspinar, A., Rodriguez, A.M. & Mayo, N.E., 2012. The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(12), pp.1686-704.
- Lachin, J.M., 2013. Sample size and power for a logrank test and Cox proportional hazards model with multiple groups and strata, or a quantitative covariate with multiple strata. *Statistics in medicine*, 32(25), pp.4413-25.
- Laczo, R.M. et al., 2005. A comment on sampling error in the standardized mean difference with unequal sample sizes: avoiding potential errors in meta-analytic and primary research. *The Journal of applied psychology*, 90(4), pp.758-64.
- Láinez-Andrés, J.M. et al., 2015. [Therapeutic plasma exchange: applications in neurology]. *Revista de neurologia*, 60(3), pp.120-31.
- Lakhan, S.E. & Rowland, M., 2009. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC neurology*, 9, p.59.
- Lambert, D.M. & Di Marzo, V., 1999. The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: are these two fatty acid amides cannabimimetic? *Current medicinal chemistry*, 6(8), pp.757-73.
- Langan, D. et al., 2012. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*, 65(5), pp.511-9.
- Langford, R.M. et al., 2013. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 260(4), pp.984-97.
- Lau, J., Schmid, C.H. & Chalmers, T.C., 1995. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *Journal of clinical epidemiology*, 48(1), pp.45-57; discussion 59-60.
- Leimu, R. & Koricheva, J., 2004. Cumulative meta-analysis: a new tool for detection of temporal trends and publication bias in ecology. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 271(1551), pp.1961-6.
- Leussink, V.I. et al., 2012. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(5), pp.255-66.

- Liberati, A. et al., 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 151(4).
- Lissoni, P. et al., 1986. Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 18(1), pp.77-8.
- Liu, J.L., 2011. The role of the funnel plot in detecting publication and related biases in meta-analysis. *Evidence-based dentistry*, 12(4), pp.121-2.
- Longo, D.L. et al. eds., 2012. *Harrison Principios de Medicina Interna* 18<sup>a</sup> ed., México: McGraw-Hill.
- López Arrieta, J.M. & Qizilbash, N., 1996. [Evidence-based medicine: systematic reviews. The Cochrane Collaboration]. *Medicina clínica*, 107(15), pp.581-5.
- Lorente Fernández, L. et al., 2014. Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 29(5), pp.257-60.
- Maccarrone, M. et al., 2015. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in pharmacological sciences*, 36(5), pp.277-296.
- Mackie, K., 2005. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handbook of experimental pharmacology*, (168), pp.299-325.
- Madrid Aris, E. & Martínez Lomakin, F., 2014. [Statistics for the faint of heart – how to interpret confidence intervals and p values]. *Medwave*, 14(1), p.e5892.
- Maertens, R.M. et al., 2009. The genotoxicity of mainstream and sidestream marijuana and tobacco smoke condensates. *Chemical research in toxicology*, 22(8), pp.1406-14.
- Maher, J.M., Markey, J.C. & Ebert-May, D., 2013. The other half of the story: effect size analysis in quantitative research. *CBE life sciences education*, 12(3), pp.345-51.
- Mahoney, F.I. & Barthel, D.W., 1965. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland state medical journal*, 14, pp.61-5.
- Maldonado, R., Valverde, O. & Berrendero, F., 2006. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in neurosciences*, 29(4), pp.225-32.
- Mangieri, R.A., 2008. Animal research highlights a therapeutic potential of cannabinoids for the treatment of depression. *Cannabinoids*, 3(2), pp.4-7.
- Manktelow, B.N. & Seaton, S.E., 2012. Specifying the probability characteristics of funnel plot control limits: an investigation of three approaches. *PloS one*, 7(9), p.e45723.
- Manouchehrinia, A. et al., 2015. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
- Marín-Martínez, F. & Sánchez-Meca, J., 1999. Averaging dependent effect sizes in meta-analysis: a cautionary note about procedures. *The Spanish journal of psychology*, 2(1), pp.32-8.

- Márquez, L., Abanades, S. & Andreu, M., 2008. Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Medicina Clínica*, 131(13), pp.513-517.
- Marrie, R.A. et al., 2015. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*.
- Marrs, W. & Stella, N., 2009. Measuring endocannabinoid hydrolysis: refining our tools and understanding. *The AAPS journal*, 11(2), pp.307-11.
- Marsicano, G. & Lafenêtre, P., 2009. Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Current topics in behavioral neurosciences*, 1, pp.201-30.
- Marzo Castillejo, M. & Viana Zulaica, C., 2007. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías Clínicas*, 7(1:6), pp.1-14.
- Di Marzo, V., 2006. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(3 SPEC. ISS.), pp.134-140.
- Di Marzo, V., 2008. CB(1) receptor antagonism: biological basis for metabolic effects. *Drug discovery today*, 13(23-24), pp.1026-41.
- Di Marzo, V., 2009. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 60(2), pp.77-84.
- Di Marzo, V. & Petrocellis, L. De, 2006. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annual review of medicine*, 57, pp.553-574.
- Matias, I., Bisogno, T. & Di Marzo, V., 2006. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *International journal of obesity (2005)*, 30 Suppl 1, pp.S7-S12.
- Matsuda, L.A. et al., 1990. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), pp.561-4.
- Mavridis, D. & Salanti, G., 2014. How to assess publication bias: funnel plot, trim-and-fill method and selection models. *Evidence-based mental health*, 17(1), p.30.
- McDonald, W.I. et al., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), pp.121-127.
- McKay, K.A. et al., 2015. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *BioMed research international*, 2015, p.817238.
- McKenzie, J.E. et al., 2013. Meta-analysis and The Cochrane Collaboration: 20 years of the Cochrane Statistical Methods Group. *Systematic reviews*, 2, p.80.
- McNulty, J.P. et al., 2014. Diagnostic Efficacy of Conventional MRI Pulse Sequences in the Detection of Lesions Causing Internuclear Ophthalmoplegia in Multiple Sclerosis Patients. *Clinical neuroradiology*.

- Mechoulam, R. ed., 2005. *Cannabinoids as Therapeutics*, Jerusalem: Birkhäuser Verlag.
- Mechoulam, R. et al., 1970. Chemical basis of hashish activity. *Science (New York, N.Y.)*, 169(3945), pp.611-2.
- Mechoulam, R. et al., 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology*, 50(1), pp.83-90.
- Mechoulam, R. & Hanus, L., 2002. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry and physics of lipids*, 121(1-2), pp.35-43.
- Mechoulam, R. & Parker, L.A., 2013. The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology*, 64, pp.21-47.
- Mendibe, M.M. et al., 2013. Esclerosis múltiple y encefalitis autoinmunes. Leucodistrofias y otras enfermedades desmielinizantes. En J. J. Zarranz, ed. *Neurología*. Barcelona: Elsevier España, pp. 451-471.
- Meyer-Moock, S. et al., 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 14, p.58.
- Michler, T. et al., 2013. Activation of cannabinoid receptor 2 reduces inflammation in acute experimental pancreatitis via intra-acinar activation of p38 and MK2-dependent mechanisms. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 304(2), pp.G181-92.
- Militello, L.K. et al., 2014. A methodological quality synthesis of systematic reviews on computer-mediated continuing education for healthcare providers. *Worldviews on evidence-based nursing / Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing*, 11(3), pp.177-86.
- Miller, D., Rudick, R.A. & Hutchinson, M., 2010. Patient-centered outcomes: translating clinical efficacy into benefits on health-related quality of life. *Neurology*, 74 Suppl 3, pp.S24-35.
- Montané, E., Vallano, A. & Laporte, J.R., 2004. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology*, 63(8), pp.1357-63.
- Moreira, M.A. et al., 2002. [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, 34(4), pp.379-83.
- Moreno Torres, I., Sanchez, A.J. & Garcia-Merino, A., 2014. Evaluation of the tolerability and efficacy of Sativex in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 14(11), pp.1243-50.
- Morris, T.P., Kahan, B.C. & White, I.R., 2014. Choosing sensitivity analyses for randomised trials: principles. *BMC medical research methodology*, 14, p.11.
- Motl, R.W. & Pilutti, L.A., 2012. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 8(9), pp.487-97.
- Muccioli, G.G., 2010. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug discovery today*, 15(11-12), pp.474-83.

- Mueller, K.F. et al., 2013. Detecting, quantifying and adjusting for publication bias in meta-analyses: protocol of a systematic review on methods. *Systematic reviews*, 2, p.60.
- Müller-Vahl, K.R., 2003. Cannabinoids reduce symptoms of Tourette's syndrome. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 4(10), pp.1717-25.
- Müller-Vahl, K.R. et al., 1999. Cannabis in movement disorders. *Forschende Komplementärmedizin*, 6 Suppl 3, pp.23-7.
- Multiple Sclerosis International Federation, 2013. *Atlas of MS 2013* M. S. I. (MSIF) Federation, ed., London: Summers Editorial & Design.
- Munro, S., Thomas, K.L. & Abu-Shaar, M., 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), pp.61-5.
- Murray, R.M. et al., 2007. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(11), pp.885-895.
- Mustata, C. et al., 2009. [Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs]. *Adicciones*, 21(3), pp.181-6.
- Nikolakopoulou, A., Mavridis, D. & Salanti, G., 2014a. Demystifying fixed and random effects meta-analysis. *Evidence-based mental health*, 17(2), pp.53-7.
- Nikolakopoulou, A., Mavridis, D. & Salanti, G., 2014b. How to interpret meta-analysis models: fixed effect and random effects meta-analyses. *Evidence-based mental health*, 17(2), p.64.
- Nortvedt, M.W. & Riise, T., 2003. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(1), pp.63-72.
- Novotna, A. et al., 2011. 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. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 18(9), pp.1122-31.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), 2015. *Informe Europeo sobre Drogas 2015* EMCDDA, ed., Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), 2014. *Resumen Ejecutivo Informe Mundial sobre la Droga 2014* ONU, ed.,
- Olascoaga, J., 2010. [Quality of life and multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, 51(5), pp.279-88.
- Ontaneda, D. et al., 2012. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(8), pp.1074-80.
- Oreja-Guevara, C., 2012. [Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids]. *Revista de neurologia*, 55(7), pp.421-30.



- Ortiz, Z., 2005. ¿qué son las revisiones sistematicas? , pp.1-6.
- Osei-Hyiaman, D., 2007. Endocannabinoid system in cancer cachexia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 10(4), pp.443-8.
- Otero, S. et al., 2010. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: Pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Revista de Neurologia*, 50(10), pp.623-633.
- Owens, D.K. et al., 2009. Grading the Strength of a Body of Evidence When Comparing Medical Interventions.
- Pagliari, L., 1997. Preparing and interpreting meta-analysis in clinical research. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*, 69(4), pp.217-25.
- Pagnini, F. et al., 2014. Symptom changes in multiple sclerosis following psychological interventions: a systematic review. *BMC neurology*, 14(1), p.222.
- Pandis, N., 2012. The effect size. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 142(5), pp.739-40.
- Penner, I.-K. et al., 2015. Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Frontiers in neurology*, 6, p.18.
- Perera, R. & Heneghan, C., 2008. Interpreting meta-analysis in systematic reviews. *Evidence-based medicine*, 13(3), pp.67-9.
- Perras C, 2005. Sativex for the management of multiple sclerosis symptoms. *Issues in emerging health technologies*, (72), pp.1-4.
- Pertwee, R.G., 2007. GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *British journal of pharmacology*, 152(7), pp.984-6.
- Pertwee, R.G. ed., 2014. *Handbook of Cannabis*, Oxford: Oxford University Press.
- Pertwee, R.G., 2008. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addiction biology*, 13(2), pp.147-59.
- Pertwee, R.G., 1997. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & therapeutics*, 74(2), pp.129-80.
- Pertwee, R.G., 2010. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Current medicinal chemistry*, 17(14), pp.1360-81.
- Pertwee, R.G., 2006. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International journal of obesity (2005)*, 30 Suppl 1, pp.S13-S18.
- Pertwee, R.G. & Ross, R.A., Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 66(2-3), pp.101-21.

- Petrosino, S. & Di Marzo, V., 2010. FAAH and MAGL inhibitors: therapeutic opportunities from regulating endocannabinoid levels. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 11(1), pp.51-62.
- Pfennings, L.E. et al., 1999. A health-related quality of life questionnaire for multiple sclerosis patients. *Acta neurologica Scandinavica*, 100(3), pp.148-55.
- Pilutti, L.A. et al., 2013. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 75(6), pp.575-80.
- Pilutti, L.A. et al., 2014. The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 343(1-2), pp.3-7.
- Pines, A., Shapiro, S. & Suissa, S., 2012. NNT, number needed to treat: does it have any real value? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 15(2), pp.139-42.
- Plasse, T.F. et al., 1991. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 40(3), pp.695-700.
- PNSD, 2009. *Cannabis II* Ministerio de Sanidad y Política Social, ed., Madrid.
- PNSD, 2015. EDADES. Encuesta sobre alcohol y drogas en España. En S. S. e I. Ministerio de Sanidad, S. de E. de S. Sociales, & Igualdad, eds. Madrid.
- PNSD, 2013. Encuesta estatal sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES) 2012/2013, España. En S. S. e I. Ministerio de Sanidad & S. de E. de S. S. e Igualdad, eds.
- Polman, C.H. et al., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), pp.292-302.
- Pompili, M. et al., 2012. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *Journal of psychosomatic research*, 73(6), pp.411-7.
- Potter, K. et al., 2012. *Compendium of Instructions for Outcome Measures* N. Section, ed., Chicago.
- Pozuelo-Moyano, B. & Benito-León, J., 2013. [Vitamin D and multiple sclerosis]. *Revista de neurología*, 56(4), pp.243-51.
- Du Prel, J.-B. et al., 2010. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107(19), pp.343-8.
- Primaria., G. de T. de la G. de P.C. para el M. de P. con I. en A., 2009. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Versión resumida* M. de C. e Innovación, ed., Madrid: Estilo Estugraf Impresores.
- Pryce, G. et al., 2014. Control of spasticity in a multiple sclerosis model using central nervous system-excluded CB1 cannabinoid receptor agonists. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 28(1), pp.117-30.
- Psiquiatría, A.A. de, 2013. *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5* A. A. de Psiquiatría, ed., American Psychiatric Publishing.

- Pujol, J. et al., 2014. Functional connectivity alterations in brain networks relevant to self-awareness in chronic cannabis users. *Journal of psychiatric research*, 51, pp.68-78.
- Rabin, R. & de Charro, F., 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*, 33(5), pp.337-43.
- Rahn, E.J. & Hohmann, A.G., 2009. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6(4), pp.713-37.
- Randall, M.D., 2007. Endocannabinoids and the haematological system. *British journal of pharmacology*, 152(5), pp.671-5.
- Rawls, S.M. & Benamar, K., 2011. Effects of opioids, cannabinoids, and vanilloids on body temperature. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 3, pp.822-45.
- Reade, M.C. et al., 2010. Prospective meta-analysis using individual patient data in intensive care medicine. *Intensive care medicine*, 36(1), pp.11-21.
- Rekand, T., 2014. THC:CBD spray and MS spasticity symptoms: data from latest studies. *European neurology*, 71 Suppl 1, pp.4-9.
- Ressing, M., Blettner, M. & Klug, S.J., 2010. Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107(11), pp.187-92.
- Richard, T., Vanhaeverbeek, M. & Van Meerhaeghe, A., 2011. [The number needed to treat (NNT)]. *Revue médicale de Bruxelles*, 32(5), pp.453-8.
- Rinaldi-Carmona, M. et al., 1994. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS letters*, 350(2-3), pp.240-4.
- Robson, P.J., 2014. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug testing and analysis*, 6(1-2), pp.24-30.
- Rodríguez de Fonseca, F. et al., 1998. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiology of disease*, 5(6 Pt B), pp.483-501.
- Rog, D.J., 2010. Cannabis-based medicines in multiple sclerosis--a review of clinical studies. *Immunobiology*, 215(8), pp.658-72.
- Rog, D.J. et al., 2005. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6), pp.812-9.
- Romano, L.L. & Hazekamp, A., 2013. Aceite de cannabis: evaluación química de un nuevo medicamento derivado del cannabis. *Cannabinoids*, 1(1), pp.1-12.
- Rosenbaum, L., 2015. Understanding bias--the case for careful study. *The New England journal of medicine*, 372(20), pp.1959-63.
- Ross, R.A., 2009. The enigmatic pharmacology of GPR55. *Trends in pharmacological sciences*, 30(3), pp.156-63.

- Rossi, F. et al., 2013. The cannabinoid receptor type 2 as mediator of mesenchymal stromal cell immunosuppressive properties. *PLoS one*, 8(11), p.e80022.
- Rossier, P. & Wade, D.T., 2002. The Guy's Neurological Disability Scale in patients with multiple sclerosis: a clinical evaluation of its reliability and validity. *Clinical rehabilitation*, 16(1), pp.75-95.
- Rosti-Otajärvi, E. et al., 2008. The reliability of the MSFC and its components. *Acta neurologica Scandinavica*, 117(6), pp.421-7.
- Russo, E.B., 2008. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(1), pp.245-59.
- Russo, E.B., 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163(7), pp.1344-64.
- De Sá, J., 2010. [Epidemiology of multiple sclerosis in Portugal and Spain]. *Revista de neurologia*, 51(7), pp.387-92.
- Sackett, D.L. et al., 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312(7023), pp.71-2.
- Sagredo, O. et al., 2007. Cannabinoids and neuroprotection in basal ganglia disorders. *Molecular neurobiology*, 36(1), pp.82-91.
- Salazar, H., Jara-Oseguera, a. & Rosenbaum, T., 2009. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *Revista de Neurologia*, 48(7), pp.357-364.
- Sanabria, A.J. et al., 2015. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Atención Primaria*, 47(1), pp.48-55.
- Sánchez, C. et al., 2001. The CB(1) cannabinoid receptor of astrocytes is coupled to sphingomyelin hydrolysis through the adaptor protein fan. *Molecular pharmacology*, 59(5), pp.955-9.
- Sánchez-Blázquez, P., Rodríguez-Muñoz, M. & Garzón, J., 2014. The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Frontiers in pharmacology*, 4, p.169.
- Sangelaji, B. et al., 2014. Effect of combination exercise therapy on walking distance, postural balance, fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients: a clinical trial study. *Iranian Red Crescent medical journal*, 16(6), p.e17173.
- Saramago, P., Chuang, L.-H. & Soares, M.O., 2014. Network meta-analysis of (individual patient) time to event data alongside (aggregate) count data. *BMC medical research methodology*, 14, p.105.
- Scalfari, A. et al., 2013. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2), pp.184-92.
- Schlosser, R.W., Koul, R. & Costello, J., 2007. Asking well-built questions for evidence-based practice in augmentative and alternative communication. *Journal of communication disorders*, 40(3), pp.225-38.

- Schmitz, N. et al., 1999. Diagnosing mental disorders in primary care: the General Health Questionnaire (GHQ) and the Symptom Check List (SCL-90-R) as screening instruments. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 34(7), pp.360-6.
- Scott, K.A., Dalglish, A.G. & Liu, W.M., 2014. The combination of cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Molecular cancer therapeutics*, 13(12), pp.2955-67.
- Sedgwick, P., 2015. Meta-analysis: testing for reporting bias. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, p.g7857.
- SEIC, 2009. *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* S. E. de I. sobre C. (SEIC), ed., Madrid.
- Seidel, J.A., Miller, S.D. & Chow, D.L., 2014. Effect size calculations for the clinician: methods and comparability. *Psychotherapy research: journal of the Society for Psychotherapy Research*, 24(4), pp.470-84.
- Serpell, M.G., Notcutt, W. & Collin, C., 2013. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 260(1), pp.285-95.
- Shakespeare, D.T., Boggild, M. & Young, C., 2009. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (4), p.CD001332.
- Sharrack, B. & Hughes, R.A., 1999. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 5(4), pp.223-33.
- Shea, B.J. et al., 2007. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*, 7, p.10.
- Shieh, G., 2013. Confidence intervals and sample size calculations for the standardized mean difference effect size between two normal populations under heteroscedasticity. *Behavior research methods*, 45(4), pp.955-67.
- Smith, C.J., 2012. So there is a difference, but how big is it? Measuring the effect size for binary outcomes. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*, 27(1), pp.38-40.
- Smith, P.F., 2010. New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids. *Therapeutics and clinical risk management*, 6, pp.59-63.
- Snook, E.M. & Motl, R.W., 2009. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(2), pp.108-16.
- Solinas, M., Goldberg, S.R. & Piomelli, D., 2008. The endocannabinoid system in brain reward processes. *British journal of pharmacology*, 154(2), pp.369-83.
- Stegenga, J., 2011. Is meta-analysis the platinum standard of evidence? *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences*, 42(4), pp.497-507.
- Stella, N., Schweitzer, P. & Piomelli, D., 1997. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*, 388(6644), pp.773-8.

- Sterne, J.A.C. et al., 2011. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, p.d4002.
- Strachan, D.P., 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed.)*, 299(6710), pp.1259-60.
- Streiner, D.L. & Norman, G.R., 2012. Mine is bigger than yours: measures of effect size in research. *Chest*, 141(3), pp.595-8.
- Strober, L. et al., 2009. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(9), pp.1077-84.
- Sugimoto, T. et al., 2013. A logrank test-based method for sizing clinical trials with two co-primary time-to-event endpoints. *Biostatistics (Oxford, England)*, 14(3), pp.409-21.
- Sugiura, T. et al., 1995. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 215(1), pp.89-97.
- Sugiura, T. et al., 2006. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Progress in Lipid Research*, 45(5), pp.405-446.
- Sugiura, T. & Waku, K., 2002. Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. *Journal of biochemistry*, 132(1), pp.7-12.
- Sullivan, G.M. & Feinn, R., 2012. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of graduate medical education*, 4(3), pp.279-82.
- Svendsen, K.B., Jensen, T.S. & Bach, F.W., 2004. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 329(7460), p.253.
- Syed, Y.Y., McKeage, K. & Scott, L.J., 2014. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs*, 74(5), pp.563-78.
- Tait, R.C., Chibnall, J.T. & Krause, S., 1990. The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain*, 40(2), pp.171-82.
- Takeshima, N. et al., 2014. Which is more generalizable, powerful and interpretable in meta-analyses, mean difference or standardized mean difference? *BMC medical research methodology*, 14, p.30.
- Takkouche, B. & Norman, G., 2010. Meta-analysis protocol registration: sed quis custodiet ipsos custodes? [but who will guard the guardians?]. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 21(5), pp.614-5.
- Tanasescu, R., Gran, B. & Constantinescu, C.S., 2013. The endocannabinoid system: a revolving plate in neuro-immune interaction in health and disease. *Amino acids*, 45(1), pp.95-112.

- Thabane, L. et al., 2013. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC medical research methodology*, 13, p.92.
- Thomas, A. et al., 2007. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British journal of pharmacology*, 150(5), pp.613-23.
- Thompson, A.J., Toosy, A.T. & Ciccarelli, O., 2010. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: Current approaches and future directions. *The Lancet Neurology*, 9(12), pp.1182-1199.
- Tian, L., 2007. Inferences on standardized mean difference: the generalized variable approach. *Statistics in medicine*, 26(5), pp.945-53.
- Tomassini, V. et al., 2014. Assessing the Neurophysiological Effects of Cannabinoids on Spasticity in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience and Rehabilitation*, 1(2), pp.1-13.
- Tombaugh, T.N., 2006. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(1), pp.53-76.
- Trapp, B.D. et al., 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 338(5), pp.278-85.
- Triarhou, L.C., 2008. Professor Otto Marburg, universal neurologist and the «dean of teachers». *Wiener klinische Wochenschrift*, 120(19-20), pp.622-30.
- Turcotte, D. et al., 2015. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 16(1), pp.149-59.
- Turner, H.M. & Bernard, R.M., 2006. Calculating and Synthesizing Effect Sizes. *Contemporary Issues in Communication Science and Disorders*, 33, pp.42-55.
- Ueda, N. et al., 2011. Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *BioFactors (Oxford, England)*, 37(1), pp.1-7.
- Ueda, N., Tsuboi, K. & Uyama, T., 2010. N-acylethanolamine metabolism with special reference to N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Progress in lipid research*, 49(4), pp.299-315.
- Uitdehaag, B.M.J., 2014. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 122, pp.393-404.
- Urrútia, G. & Bonfill, X., 2010. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clinica*, 135(11), pp.507-511.
- Valiveti, S. et al., 2004. In vitro/in vivo correlation studies for transdermal delta 8-THC development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(5), pp.1154-64.
- Vaney, C. et al., 2004. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind,

- placebo-controlled, crossover study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(4), pp.417-24.
- Varo-Sánchez, G.M. et al., 2011. [Pharmacological targets in multiple sclerosis]. *Revista de neurología*, 53(1), pp.27-34.
- Velasco, G. et al., 2007. Cannabinoids and gliomas. *Molecular neurobiology*, 36(1), pp.60-7.
- Velasco, G., Sánchez, C. & Guzmán, M., 2012. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature reviews. Cancer*, 12(6), pp.436-44.
- Vickrey, B.G. et al., 1995. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 4(3), pp.187-206.
- Vlaar, A.M.M. & Wade, D.T., 2003. The Adult Memory and Information Processing Battery (AMIPB) test of information-processing speed: a study of its reliability and feasibility in patients with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation*, 17(4), pp.386-93.
- Volkow, N.D. et al., 2014. Adverse health effects of marijuana use. *The New England journal of medicine*, 370(23), pp.2219-27.
- Wade, D.T. et al., 2004. 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. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(4), pp.434-41.
- Wade, D.T. et al., 2006. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(5), pp.639-45.
- Wade, D.T. et al., 2010. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(6), pp.707-14.
- Walker, D.-M., 2010. Prospective meta-analysis within complementary medicine research. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 16(12), p.1249.
- Walker, E., Hernandez, A. V & Kattan, M.W., 2008. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 75(6), pp.431-9.
- Wang, T. et al., 2008. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 178(13), pp.1669-1678.
- Warren, F.C. et al., 2012. Systematic review of methods used in meta-analyses where a primary outcome is an adverse or unintended event. *BMC medical research methodology*, 12, p.64.
- Wellek, S. & Blettner, M., 2012. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*, 109(15), pp.276-81.



- Weston, M. & Constantinescu, C.S., 2015. What role does tobacco smoking play in multiple sclerosis disability and mortality? A review of the evidence. *Neurodegenerative disease management*, 5(1), pp.19-25.
- Whiting, P.F. et al., 2015. Cannabinoids for Medical Use. *JAMA*, 313(24), p.2456.
- Woods, D.L. et al., 2011. Improving digit span assessment of short-term verbal memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(1), pp.101-11.
- Work, T.S., Bergel, F. & Todd, a R., 1938. The active principles of Cannabis indica resin. I. *The Biochemical journal*, 33(1), pp.123-127.
- World Health Organization, 2001. *ICIDH-2: International Classification of Functioning, Disability and Health. Final draft. Full Version*. World Health Organization, ed., Geneva.
- Wyrwich, K.W. et al., 2012. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. *Pain research and treatment*, 2012, p.621619.
- Xiong, W. et al., 2012. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting  $\alpha 3$  glycine receptors. *The Journal of experimental medicine*, 209(6), pp.1121-34.
- Yadav, V. et al., 2014. 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*, 82(12), pp.1083-92.
- Yates, M.L. & Barker, E.L., 2009. Inactivation and biotransformation of the endogenous cannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Molecular pharmacology*, 76(1), pp.11-7.
- Zabay-Becerril, J.M. et al., 2004. [The relation between the HLA-DRB1\*1501 allele and the severity of multiple sclerosis in a sample of the Spanish population from the Balearic Islands: the influence exerted by sex]. *Revista de neurologia*, 38(2), pp.118-22.
- Zajicek, J. et al., 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 362(9395), pp.1517-26.
- Zajicek, J. et al., 2013. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 12(9), pp.857-65.
- Zajicek, J.P. et al., 2012. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83(11), pp.1125-32.
- Zawilska, J.B. & Wojcieszak, J., 2014. Spice/K2 drugs--more than innocent substitutes for marijuana. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 17(3), pp.509-25.
- Zhang, J., Fu, H. & Carlin, B.P., 2015. Detecting outlying trials in network meta-analysis. *Statistics in medicine*.
- Zigmond, A.S. & Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), pp.361-70.

Zuardi, A.W., Crippa, J.A.S., et al., 2012. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current pharmaceutical design*, 18(32), pp.5131-40.

Zuardi, A.W., Hallak, J.E.C. & Crippa, J.A.S., 2012. Interaction between cannabidiol (CBD) and  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology*, 219(1), pp.247-9.

Zuardi, A.W. & Karniol, I.G., 1983. Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*, 16(2), pp.141-6.

Zung, W.W., 1971. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 12(6), pp.371-9.

Zygmunt, P.M. et al., 1999. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*, 400(6743), pp.452-7.