



**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Farmacia**

**Trabajo fin de grado**

**"Esclerosis múltiple:  
Nuevos fármacos para la  
espasticidad  
y dificultad de la marcha"**

**Autor: Carmen Arteché López**

**D.N.I: 53389481-H**

**Tutor: Javier Bécares Martínez**

**Convocatoria: Febrero 2015**



# INDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>Página 1</b>
<b>2. Introducción y antecedentes</b>	
<b>2.1 Esclerosis múltiple (EM).....</b>	<b>Páginas 2-5</b>
<b>2.2 Espasticidad asociada a EM.....</b>	<b>Páginas 6-11</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>Página 12</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>Página 12</b>
<b>5. Resultados y discusión.....</b>	<b>Páginas 13-18</b>
<b>6. Conclusión.....</b>	<b>Página 19</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>Páginas 20-22</b>

## **RESUMEN**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmunitaria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la inflamación y pérdida de mielina. Es la principal causa de incapacidad no traumática en adultos jóvenes afectando preferentemente a personas entre 20-45 años de edad, teniendo las mujeres mayor probabilidad de padecerla. No se conoce cura para la EM a día de hoy pero, existen tratamientos que ayudan a mejorar el curso de la enfermedad, los brotes agudos y, los síntomas asociados a ella. La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes en personas con EM, afectando a más del 60% de las personas que la padecen y apareciendo en un 85% de los casos en algún momento de su vida. Es el síntoma que más afecta a la calidad de vida del paciente. Actualmente, dos fármacos anti-espásticos (Sativex® y Fampyra®) han sido comercializados en España para tratar este síntoma.

Mi trabajo tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de estos dos tratamientos en personas con espasticidad asociada a EM, comparando los resultados obtenidos en el seguimiento retrospectivo de 14 casos clínicos, con los datos bibliográficos de los ensayos clínicos incluidos en ficha técnica.

En conclusión, la eficacia del tratamiento con Sativex® es de un 50% en los pacientes expuestos a él y, es un dato que se asemeja al reflejado en ficha técnica. Además, la dosis media de mantenimiento óptima (5 pufs/día) también es semejante al de la ficha técnica (8 pufs/día) y, no supera las 12 pulverizaciones al día, tal y como se recomienda en ella. La eficacia del tratamiento con Fampyra® refleja mejores resultados que los incluidos en ficha y, todos los pacientes que muestran mejoría en la velocidad de la marcha según el test T25WF mantienen la mejoría a largo plazo. La seguridad de ambos fármacos está dentro del perfil de seguridad marcado en ficha técnica pues, sólo dos pacientes sufrieron reacciones adversas leves y ninguno sufrió reacciones adversas graves.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **esclerosis múltiple** (EM) es el principal trastorno del grupo conocido como enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (1). Es la principal causa de incapacidad no traumática en adultos jóvenes(2)(3)(4). Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), unas 46.000 personas en España padecen esclerosis múltiple, una enfermedad que afecta preferentemente a jóvenes entre los 20-45 años de edad (5)(1), teniendo las mujeres una probabilidad mayor de padecerla con respecto a los hombres (2:1 de los casos) (5)(6)(2). Cada año se llegan a detectar alrededor de 1.800 nuevos casos en España. Hoy en día se estima que 100 de cada 100.000 pacientes habitantes en España tiene EM (7). La prevalencia mundial de la EM muestra variaciones geográficas tanto en el hemisferio norte como hemisferio sur, pues poblaciones blancas tienen el máximo riesgo al contrario que las negras y asiáticas que poseen un riesgo bajo (5). Existe una distribución de características irregulares a lo largo del mundo, detectándose mayores frecuencias entre los 40-60° de latitud norte (8).

Se trata de un trastorno crónico, autoinmunitario y neurodegenerativo del sistema nervioso central (SNC) caracterizado por la inflamación, la desmielinización y la pérdida de oligodendrocitos y neuronas(4). La vaina de mielina es una lipoproteína que rodea las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y permite la transmisión rápida y eficiente de los impulsos nerviosos a lo largo de ellas, por lo que una pérdida de ésta supone un enlentecimiento de la transmisión de los impulsos y un funcionamiento anormal del sistema nervioso. La etiología de la EM es desconocida, pero se sabe que tiene una base autoinmune. Estudios epidemiológicos y de laboratorios sugieren que es una enfermedad autoinmunitaria que posiblemente se inicia cuando un agente infeccioso, como un virus, induce una respuesta inmunitaria mediada por células T en una persona con predisposición genética (5). Se produce cuando el sistema inmunitario es incapaz de impedir la activación de las células T autorreactivas dirigidas frente a antígenos asociados a la mielina (5). Estas células T activas penetran en el SNC y provocan la desmielinización de la vaina de mielina que rodea a los axones neuronales(5). (Ver figura 1)

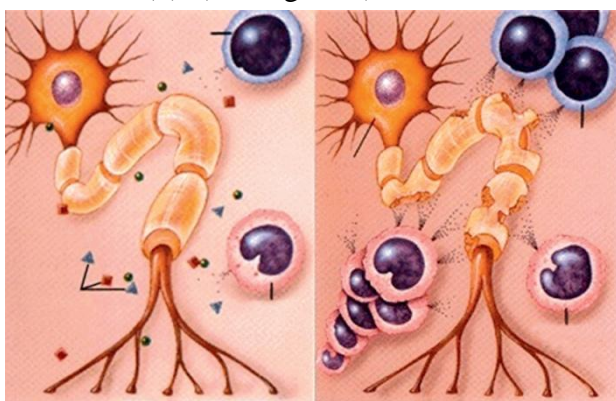


Figura 1. Diferencia entre axón de una neurona normal (izquierda) y el de un enfermo de E.M. (1)

Las **manifestaciones de la EM** son muy variables, ya que dependen de la zona del sistema nervioso donde se producen las lesiones y se pueden iniciar tanto de forma brusca como ir evolucionando progresivamente (1). Los síntomas más frecuentes son:

- *Síntomas motores* como pesadez o rigidez de piernas, espasticidad con espasmos musculares dolorosos.
- *Síntomas sensitivos* como adormecimiento, quemazón, sensibilidad al calor... Son los más frecuentes y diversos.
- *Trastornos de la coordinación motora* como inestabilidad al caminar, dificultad para hablar, temblor, torpeza de los movimientos.
- *Neuritis óptica* definida como la inflamación del nervio óptico que da lugar a visión borrosa, pérdida de la saturación del color, dolor del ojo, pérdida visual grave...Es muy frecuente.
- *Trastornos de esfínteres rectal y vesical* que suelen ser muy frecuentes pudiendo ser incluso el primer síntoma de la enfermedad.
- *Síntomas mentales* los cuales están presentes en más de la mitad de los casos.

En cuanto a su **presentación y su evolución** podemos decir que se trata de una enfermedad heterogénea. La EM presenta diferentes pautas de progresión, lo que nos permite dividirla en varios tipos, que se enumeran a continuación (ver figura 3):

1. Forma remitente en brotes ( Esclerosis múltiple recurrente-remitente: EMRR):

Es la forma más común y se presenta en el 85% de los casos (1). Se caracteriza por ataques de brote de disfunción que ceden completamente en días o semanas. A medida que van pasando van dejando secuelas. Es importante tener en cuenta que para considerarlo brote, los síntomas tienen que durar al menos 24 horas; además, para considerar dos brotes distintos tienen que afectar a distintas zonas y que haya un intervalo de al menos 1 mes entre ambos (8).

2. Forma secundaria progresiva ( EMSP):

Es la forma de evolución de la mayoría de los casos de pacientes con EMRR en la que, con el paso del tiempo, se va instaurando un deterioro progresivo continuo y una afectación mielínica permanente. En ocasiones los pacientes pueden volver a presentar brotes (1). Es la forma más frecuente en las fases tardías, y conlleva un grado mayor de discapacidad neurológica.

3. Forma primaria progresiva ( EMPP):

La evolución se produce de manera progresiva y constante, sin crisis de empeoramiento. La incapacidad acontece de forma más temprana. Se da en el 15% de los casos (1). Es la forma más difícil de diagnóstico ya que carece de los brotes típicos de EM.

#### 4. Forma progresiva-recidivante ( EMPR):

Esta variante de inicia como una progresiva primaria que, en cambio, registra brotes superpuestos al deterioro continuo (1). Se presenta en el 5% de los casos.

En cuanto al **diagnóstico** de la EM tenemos que decir que no hay pruebas diagnósticas específicas, de tal forma que la base del diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo la clínica, es decir, la aparición de síntomas y signos que indican la presencia de lesiones múltiples del SNC y de brotes de actividad clínica seguidos de fases de remisión. Para poder llegar a la conclusión de que nos encontramos ante un diagnóstico de esclerosis múltiple clínicamente definida es necesario que estemos ante un caso con: Una historia con dos brotes distintos, que como bien hemos mencionado anteriormente en la forma remitente en brotes, tiene que tener un síntoma propio durante más de 24 horas con una separación de más de un mes entre ellos y, evidencia de dos lesiones en localizaciones distintas demostradas mediante TAC, resonancia magnética o potenciales evocados.

Se pueden llevar a cabo pruebas complementarias que faciliten el diagnóstico como puede ser la presencia de un número elevado de gammaglobulinas en el líquido cefalorraquídeo. Esto significa que hay actividad inmunológica dentro del propio SNC, lo que podría reflejar fenómenos autoinmunes aunque no es específico, ya que puede encontrarse en otras afecciones infecciosas o inflamatorias del SNC.

El **pronóstico** de la EM es impredecible. Una vez diagnosticado al paciente el pronóstico vital es de 25-35 años. Debemos tener en cuenta que hay variables de pronóstico positivo o negativo. Se considera una variable pronostica favorable un comienzo temprano de la enfermedad, un curso en brotes, ser mujer y tener síntomas visuales y sensitivos. Por el contrario, se considera una variable pronostica desfavorable un comienzo tardío (40 años ó más), un curso progresivo, ser hombre y tener síntomas motores y cerebelosos. Por otro lado, debemos tener presente la forma benigna de evolución de la EM la cual, permite desarrollar una vida normal tras 10-15 años de evolución tras el diagnóstico. Esta forma conforma el 30% de los pacientes y permite al paciente preservar su capacidad funcional de todo el sistema neurológico lo que indica que su puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) no es superior a 3 (8).

Nos encontramos ante una de las enfermedades neurológicas que más avances ha tenido en los últimos años tanto a nivel terapéutico como a nivel de la propia enfermedad. Existen múltiples guías sobre el **tratamiento de la EM** que no sólo hablan de los medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad sino también de los distintos criterios que hay que tener en cuenta para tratar la enfermedad. A día de hoy no existe tratamiento curativo para la EM aunque el reto sigue siendo encontrar fármacos que sean capaces de reparar las alteraciones neurológicas producidas.

El tratamiento integral es multidisciplinar lo que quiere decir que no se limita sólo al uso de medicamentos específicos, sino que a menudo necesita la ayuda y cooperación

de otros profesionales de la salud como fisioterapeutas, psiquiátricos, médicos de familia, urólogos, oftalmólogos y otros especialistas debido a la diversidad de la repercusión de la EM a lo largo de la vida de cada paciente (8)(9). Actualmente podemos distinguir tres tipos de tratamientos:

**Tratamiento del brote agudo:** Se basa fundamentalmente en el uso de corticoides. El fármaco más utilizado es la 6-metilprednisolona la cual se administra 1 g al día durante 3 ó 5 días, a menudo seguido de una pauta oral descendente. Lo que se quiere conseguir es acortar la duración e intensidad del brote y acelerar la recuperación en pacientes con un primer brote sugestivo en EMRR y en EMSP con brotes (4)(9).

**Fármacos modificadores del curso de la enfermedad:** Son capaces de modificar favorablemente el curso de la enfermedad siendo importante destacar que no todas las formas de EM cuentan con un tratamiento de eficacia probada, sino únicamente las formas RR y SP con brotes no así en las PP o SP sin brotes (4)(9). Para aquellas formas de la EM que sí cuentan con un tratamiento de eficacia comprobada los inmunomoduladores son los fármacos utilizados (6):

- **EMRR:** para el tratamiento inicial IFN- $\beta$  1-b sc (Betaferon®), IFN- $\beta$  1-a im(Avonex®), IFN-B 1-a sc(Rebiff®), acetato de glatiramer (Copaxone®), teriflunomida (Aubagio®), dimetilfumarato (Tecfidera®). En casos de ineficacia del tratamiento inicial: fingolimod, natalizumab, mitoxantrona.
- **EMSP con brotes:** IFN- $\beta$  1-b sc (Betaferon®), IFN-B 1-a sc (Rebiff®), mitoxantrona.
- **EMSP sin brotes:** no hay evidencia de tratamiento eficaz.
- **EMPP:** no hay evidencia de tratamiento eficaz.

**Tratamiento sintomático:** Son los fármacos destinados a la mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad. A continuación, voy a profundizar en uno de los principales síntomas de la EM, la espasticidad, y mencionaré los medicamentos indicados para ello, prestando especial atención a los dos últimos fármacos incorporados recientemente en España.

## ESPASTICIDAD ASOCIADA A EM

La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes en personas con EM (7)(10). Podemos definirla como “un aumento del tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado” (11). En la formación reticular bulbar medial se encuentra un centro inhibitorio cuya activación produce una disminución del tono muscular. En la misma área, existe otra zona pero situada más lateralmente, que cuando se activa produce lo contrario, o sea, un aumento del tono muscular. En situaciones normales, la corteza cerebral (en concreto el córtex premotor) activa el área inhibitoria reticular mediante fibras yuxtapiramidales las cuales son vitales para el correcto funcionamiento del tono motor. La destrucción de estas áreas pre motoras o de estas fibras yuxtapiramidales impide la activación del área reticular inhibidora del tono; en consecuencia, las áreas laterales activadoras actúan sin freno incrementando el tono muscular (12). Por lo tanto, refiriéndonos a la fisiopatología de la espasticidad asociada a EM, podemos decir que las placas escleróticas son las que inhiben el control supra espinal de la actividad refleja medular y son las responsables del deterioro de los movimientos de los músculos de las extremidades (10).

Existen diferentes escalas para evaluar los aspectos sintomáticos y funcionales de la EM y las repercusiones que éstos tienen sobre la discapacidad en la vida diaria de los pacientes. Son imprescindibles para poder cuantificar y valorar las alteraciones que produce la EM y, así comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y realizar valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos. El Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) es el método de cuantificación de la discapacidad en la esclerosis múltiple que más se utiliza. La EDSS basa la cuantificación en la afectación de ocho sistemas funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación, que a su vez condiciona también las puntuaciones (Figura 2) (13).

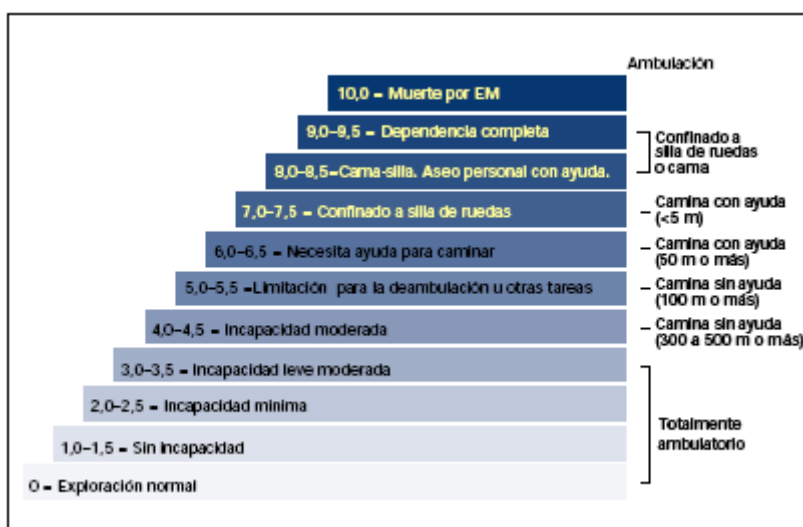


Figura 2: EDSS y su relación con la capacidad de ambulación.(13)



Se ha estimado que la espasticidad afecta a más de un 60% de los pacientes con EM (7) llegando a aparecer hasta en un 85% en algún momento de su vida (14). Su prevalencia va aumentando a medida que va avanzado la enfermedad concluyendo que después de 9-10 más del 50% de los pacientes con EM tienen una espasticidad media y más del 30% tienen una espasticidad moderada (15). Existen múltiples estudios, tanto a nivel nacional como mundial, donde se ve reflejada la alta prevalencia que tiene la espasticidad en la EM:

- En España, los datos del estudio 6E, una encuesta realizada a 2029 pacientes que tenían EM, muestran que dos terceras partes de los pacientes presentaban espasticidad, siendo entre moderada y muy grave en el 40% de los casos (16). Se observó, en este mismo estudio, una correlación directa de la espasticidad y la capacidad de deambulación, los espasmos, la disfunción urinaria, las alteraciones del sueño y también el mayor consumo de recursos sanitarios (16)(7). Estimando que hay más de 40.000 pacientes con EM en España (16), habría unos 27.000 pacientes con espasticidad debido a la EM (7).
- En un reciente estudio retrospectivo (estudio 5E) (17) también llevado a cabo en España, se revisaron las historias clínicas de 211 pacientes con EM y con espasticidad resistente a uno o varios tratamientos, con un periodo medio de seguimiento de 2,1 años. El perfil de estos pacientes indicó un predominio de mujeres (63%), una media de edad de 49 años y un tiempo de evolución de la EM de 14,5 años. La mayoría de los pacientes tenían una EM secundaria progresiva (54%) y la EDSS media era superior a 6, con más de una tercera parte de pacientes encamados (17)(7).
- Los datos obtenidos de un registro estadounidense de más de 20.000 pacientes del North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) (14), concluyeron que tan sólo un 16% de los pacientes no presentaron espasticidad y un 31% sufría una espasticidad mínima, mientras que en un 19% era leve, en un 17% era moderada (afectaba con frecuencia a la actividad), en un 13% era grave (obligaba a modificar las actividades diarias) y en un 4% era muy grave (impedía por completo las actividades diarias).
- Por otro lado, una encuesta online realizada por la Multiple Sclerosis International Federation a 487 personas en inglés y 205 personas en español, indicó que la mayor parte de los pacientes afectados dijeron que la espasticidad afectaba principalmente a ambas piernas (72,8%), y en la mayoría de los casos los síntomas eran de rigidez o tensión muscular (88,7%) (7).

La espasticidad es el síntoma que más repercusión tiene en el día a día del paciente y en su calidad de vida sobre todo, en las actividades relacionadas con la movilidad y la capacidad de la marcha (uso del transporte público, tareas de la casa y actividades básicas como vestirse ducharse...) (18). Según un estudio de prevalencia y tratamiento de la espasticidad en EM, un tercio de los pacientes con EM modifican o eliminan sus actividades diarias por consecuencia de la espasticidad (14). Dicha espasticidad puede afectar muy negativamente tanto la calidad de vida de los pacientes como la de sus familiares y cuidadores (12) (18). Según los datos obtenidos en el registro estadounidense del North American Research Committee on Multiple Sclerosis

(NARCOMS) las puntuaciones de calidad de vida mostraron una disminución en relación inversa con la gravedad de la espasticidad (14).

El **tratamiento de la espasticidad** debe ser individualizado y los objetivos han de ser establecidos con el paciente y el cuidador, con unas expectativas que estén al alcance. La finalidad es mejorar la función, favorecer la higiene, disminuir el dolor, prevenir complicaciones y, por tanto, mejorar la calidad de vida (12). Distinguiremos tres tipos de tratamiento:

**Tratamiento no farmacológico (rehabilitación):** El tratamiento rehabilitador es fundamental para abordar la espasticidad tanto focal como generalizada, desde su inicio y durante todas sus etapas evolutivas (12). Es útil para mejorar la discapacidad y la calidad de vida; dado que sus efectos declinan con el tiempo, será básico efectuar un seguimiento periódico (19). No sólo es importante recibir sesiones de fisioterapia sino también ser instruidos sobre los ejercicios que pueden realizar los pacientes en casa teniendo presente el uso de medidas ortopédicas, desde plantillas hasta bastones o silla de ruedas (20) La fisioterapia ejerce un papel muy importante pues puede ser la única terapia necesaria en casos leves de espasticidad o por el contrario ser una ayuda imprescindible en casos más graves (20).

**Tratamiento farmacológico:** Está especialmente indicado cuando la espasticidad es un problema difuso con afectación de muchos grupos musculares. Su principal inconveniente es que el efecto no es selectivo provocando así una disminución del tono muscular tanto de los músculos espásticos como los que no, con la consiguiente debilidad en grupos musculares para otras funciones. El efecto adverso más común es la somnolencia (20). Los anti-espásticos más utilizados son el baclofeno oral (Lioresal®; tratamiento de elección y de mayor experiencia en la espasticidad generalizada (12)), tizanidina (Sirdalud®), benzodiazepinas (como el Rivotril® que es clonazepam) y dantroleno sódico (no comercializado en España). Según el estudio 5E (17), los fármacos más utilizados eran el baclofeno (Lioresal®) (76-80%), la tizanidina (Sirdalud®) y las benzodiazepinas pero no hubo grandes diferencias entre ellos en cuanto al control de la espasticidad, y se evidenció una baja adherencia al tratamiento. De hecho, el uso real de estos tratamientos es bajo. Según el estudio 6E (16), el 57% de los pacientes con espasticidad no tomaba ningún fármaco.

**Tratamientos intensivos:** Se pueden utilizar en casos particulares tras tratamiento rehabilitador y farmacológico, o bien combinándolos para obtener un mejor resultado al potenciar los efectos deseados (21). Los tratamientos utilizados son: Toxina botulínica (administración parenteral con efecto local), baclofeno intratecal (administración parenteral con efecto sistémico), cirugía de la espasticidad y electroestimulación nerviosa transcutánea.

Los fármacos actualmente disponibles para tratar la espasticidad y los síntomas asociados a ella suelen presentar una mala efectividad y una mala tolerancia (22) por lo que, parece clara la necesidad de investigar en nuevas opciones de tratamiento con una mayor eficacia y una mejor tolerabilidad y así poderse utilizar de una manera más

amplia en estos pacientes (7). Recientemente, dos nuevos fármacos anti-espásticos han sido incorporados en España con el fin de conseguir mejorar uno de los principales y más frecuentes síntomas de la EM como es la espasticidad. A continuación, vamos a describir más detalladamente estos dos nuevos fármacos:

## **SATIVEX®**

### **La vía de los cannabinoides**

En los últimos años se ha despertado un gran interés por el posible uso del cannabis y los cannabinoides en diversos ámbitos médicos produciéndose así, avances en el desarrollo de fármacos extraídos de la planta Cannabis sativa. La utilidad terapéutica del sistema endocannabinoide ha sido demostrada en el tratamiento de trastornos motores como la espasticidad asociada a EM, así como para el tratamiento de diferentes manifestaciones dolorosas de origen neuropático e inflamatorio y oncológico(23). Los endocannabinoides son agonistas endógenos de los receptores cannabinoides CB1 Y CB2. Los receptores CB1 son abundantes en todo el SNC y son los responsables de las actividades psicotrópicas, aunque también se encuentran en las terminaciones nerviosas, incluidas las áreas asociadas al movimiento, control postural, percepción de dolor y otras funciones (7). Los receptores CB2 son poco frecuentes en el cerebro y están sobre expresados en la glía en los trastornos neuroinflamatorios (7). Existen más de 70 fitocannabinoides que se extraen de la planta del Cannabis sativa; dos de ellos son los más relevantes y utilizados para el tratamiento de la espasticidad en EM ( $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD)) (24). “El THC es un agonista parcial de los receptores CB 1 y CB 2, con mayor afinidad por el primero de ellos, lo cual explica sus efectos anti espásticos y psicotrópicos; el CBD tiene una actividad baja en los receptores y antagoniza la actividad psicotrópica, y actúa sinérgicamente con el THC en sus efectos antiinflamatorios. El CBD potencia los efectos clínicos de los cannabinoides que son útiles para la relajación muscular y el tratamiento de la espasticidad, lo cual permite administrar dosis más altas de THC sin incrementar el potencial de efectos adversos de este último” (23). Estas propiedades han llevado al estudio de su uso combinado en la espasticidad de la EM, surgiendo así el medicamento conocido como Sativex® (*Sativex 2,7 mg / 2,5 mg Solución para pulverización bucal*) el cual fue autorizado para su comercialización en España por la AEMPS (Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA) el 16 de julio de 2010, y comercializado en marzo de 2011 (25).

### **Sativex® (THC:CBD) (26)**

Se trata de una combinación estandarizada de THC y CBD en proporción 1:1 que, administrada mediante pulverizaciones bucales, **está indicado como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad**

**durante un período inicial de prueba del tratamiento.** Es necesario realizar un periodo de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. Para ello se debe informar a los pacientes que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones. La dosis óptima varía para cada persona. Se recomienda empezar por una sola pulverización diaria e ir aumentando las dosis paulatinamente hasta un máximo de 12 pulverizaciones diarias. El propio paciente debe establecer el número de tomas que resulta suficiente para controlar su espasticidad. La dosis media en ensayos clínicos en pacientes con EM es de 8 pulverizaciones/día. Una vez alcanzada dicha dosis no debe seguir aumentándola y puede distribuir las pulverizaciones como mejor le convenga a lo largo del día, pero dejándolo al menos 15 minutos entre cada una de ellas. Si al ir ajustando la dosis experimentara mareos u otras reacciones adversas, puede disminuir a razón de una pulverización diaria hasta conseguir el mayor alivio de la espasticidad con el mínimo de efectos indeseados. Puede ser que sea necesario realizar ajustes descendentes o ascendentes en pacientes cuyas dosis ya estaban estabilizadas debido a la impredecible evolución de la enfermedad. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. No se recomienda el uso de Sativex en menores de 18 años, en embarazadas, en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa y, aunque en los ensayos clínicos se han incluido personas de hasta 90 años de edad, debe emplearse con especial precaución en ancianos. Entre sus efectos secundarios destacan: mareo y vértigo, cefalea, debilidad muscular, fatiga y somnolencia, patología oral (aftas), trastornos psiquiátricos taquicardia e hipotensión arterial. El mareo y la fatiga se clasifican como reacción adversa muy frecuente lo que significa que se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso por cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento.

En los estudios pivotaes que se han realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de Sativex en la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la EM, la variable principal de eficacia fue la Numeric Rating Scale (NRS), una escala de clasificación numérica de 0 a 10 puntos, en la que los pacientes indicaron el nivel medio de sus síntomas relacionados con la espasticidad durante las últimas 24 horas, y en la que 0 indica ausencia de espasticidad y 10, la peor espasticidad posible. Más adelante hablaremos en detalle de los resultados obtenidos en ellos.

### **FAMPYRA®(27)**

El medicamento conocido como Fampyra® (*Fampyra 10 mg comprimidos de liberación prolongada*) fue autorizado para su comercialización en España por la AEMPS (Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA) el día 16 de enero de 2012 y comercializado en agosto de 2013 (25).

En la actualidad, no existe ningún tratamiento farmacológico indicado para el tratamiento de las alteraciones de la marcha en pacientes con EM. Fampyra es el único medicamento aprobado para tratar la discapacidad de la marcha en pacientes con EM (28) viniendo a cubrir la laguna terapéutica anteriormente existente. Se ha autorizado con una «aprobación condicional» lo que significa que se espera obtener más información sobre este medicamento, en concreto sobre los beneficios de Fampyra más allá de sus efectos en la velocidad de la marcha y sobre la identificación temprana de los respondedores. Se trata de la 4-aminopiridina, un alquitrán derivado del carbón, que actúa bloqueando los canales de potasio en el SNC aumentando la conducción en los axones desmielinizados produciendo una mejora del impulso nervioso(4). **Está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7).** La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg, dos veces al día, cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). El inicio y la evaluación del tratamiento con Fampyra se basan en una prescripción inicial la cual se debe limitar a dos semanas de tratamiento, ya que generalmente los beneficios clínicos deben ser identificados en el plazo de 2 semanas tras comenzar con Fampyra. Para ello se recomienda realizar una prueba cronometrada de la marcha (prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (T25FW)) al inicio y a los 15 días para evaluar la mejoría en este tiempo. Si no se observa ninguna mejoría, se debe suspender el tratamiento con Fampyra. También se debe suspender el tratamiento si el propio paciente no notifica ninguna mejoría. Si se observa un empeoramiento en la capacidad de la marcha, los médicos deberán considerar oportuna la interrupción del tratamiento para volver a valorar los beneficios de Fampyra. En este caso se deberían seguir los mismos pasos anteriormente descritos.

No se recomienda el uso de Fampyra en niños menores de 18 años y en pacientes con insuficiencia hepática. Esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa con aclaramiento de la creatinina <80 ml/min. Por ello, en personas de edad avanzada se debe comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Fampyra. Las reacciones adversas identificadas son principalmente neurológicas e incluyen crisis epilépticas, insomnio, ansiedad, trastornos del equilibrio, mareos, parestesia, temblores, cefalea y astenia. Esto es coherente con la actividad farmacológica de la Fampyra. Según ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia más alta de reacciones adversas en pacientes con EM tratados con Fampyra a la dosis recomendada, es la infección en las vías urinarias. Aproximadamente el 12 % de los pacientes la sufren como reacción adversa muy frecuente ( $\geq 1/10$ ). En los ensayos pivotaes que se han realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de Fampyra, la mayoría de los pacientes utilizaban inmunomoduladores y una dosis de Fampyra de 10 mg dos veces al día. Hay 2 ensayos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de confirmación (MS-F203 y MS-F204) reflejados en ficha técnica que se comentaran más adelante.

## **OBJETIVOS**

Revisión bibliográfica de los dos nuevos tratamientos anti-espásticos comercializados recientemente en España (Sativex® y Fampyra®) y evaluación de la eficacia y seguridad, comparando los resultados obtenidos en el seguimiento retrospectivo de 14 casos clínicos, con los datos bibliográficos de los ensayos clínicos incluidos en ficha técnica.

## **METODOLOGÍA**

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con espasticidad asociada a EM tratados en el hospital Fundación Jiménez Díaz (FJD). Se llevó a cabo una comparación de los resultados de los ensayos pivotaes de los dos nuevos tratamientos anti-espásticos (Sativex y Fampyra) publicados en su ficha técnica, con los datos recogidos sobre la efectividad y seguridad.

En el proceso de recogida de datos se incluyeron las siguientes variables:

- Edad
- Fecha de diagnóstico de la EM.
- Fecha de inicio de tratamiento de la EM.
- Número de línea del tratamiento farmacológico con inmunomoduladores.
- EDSS.
- Estadío de la EM.
- Uso de Fampyra y/o Sativex para la espasticidad.
- Fecha de inicio del tratamiento de la espasticidad.
- Fecha fin del tratamiento de la espasticidad.
- Fecha de la última revisión.
- Evolución clínica con respecto a la espasticidad.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

- ✓ **Resultados bibliográficos de los ensayos clínicos del Sativex® recogidos en ficha técnica** (26)

### **Ensayo I (29)**

- Ensayo de fase III doble ciego, controlado con placebo, durante un período de tratamiento de 6 semanas. Población de estudio 189 pacientes; 124 recibieron Sativex vs 65 que recibieron placebo. La variable principal fue el cambio registrado de forma diaria por el paciente en la escala numérica graduada (NRS). La diferencia respecto a placebo alcanzó significación estadística, pero la diferencia entre tratamientos de 0,5 a 0,6 puntos en la escala NRS de 0 a 10 puntos presentó una relevancia clínica cuestionable.
- En un análisis de respondedores, el 40% de los pacientes que recibieron Sativex vs 22% de los que recibieron placebo respondieron al tratamiento utilizando el criterio de reducción superior al 30% en la puntuación de la escala NRS.
- Los efectos adversos fueron leves o moderados, con una tasa baja de abandono, y ocurrieron en la primera semana de tratamiento.

### **Ensayo II (30)**

- Estudio de fase III de 14 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos en 337 pacientes con espasticidad que no está completamente aliviada con la terapia actual. La variable principal fue el cambio en la escala NRS.
- Los resultados obtenidos están en la tabla siguiente:

Variable ( Valoración escala NRS)	Sativex	Placebo	Diferencia	p
ITT	-1,05	-0,82	0,23	ns(no significativo)
PP	-1,3	-0,84	0,46	p=0,035

Por intención de tratar (ITT) mostró una mejora no significativa en la puntuación NRS, a favor del Sativex siendo la diferencia respecto al placebo de 0,2. Por protocolo (PP) en el 79% de los sujetos, el cambio en la puntuación NRS, fue significativamente superior para el Sativex vs placebo. En este caso, el Sativex dio lugar a una reducción significativa de la espasticidad resistente al tratamiento, en pacientes con EM avanzada y espasticidad severa. La respuesta observada en las primeras 4 semanas de tratamiento parece ser una ayuda útil para la predicción de respuesta/ no respuesta.

- Los resultados de los dos ensayos clínicos anteriores controlados con placebo concluyeron que **un período de prueba de 4 semanas con un umbral de respuesta en la escala NRS del 20% fue un factor predictivo de respuesta final, definida como una reducción del 30% de la espasticidad.**

### **Ensayo III (31)**

- Ensayo de fase III de 19 semanas de seguimiento, no multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos en pacientes con espasticidad en EM que no están completamente aliviados con la terapia actual al cual se incorporó un periodo inicial de prueba formalizado de 4 semanas previo a la aleatorización. El objetivo del ensayo era evaluar el beneficio del tratamiento continuado para los pacientes que alcanzan una respuesta inicial al tratamiento.
- Un total de 572 pacientes con EM y espasticidad resistente recibieron Sativex con simple ciego durante cuatro semanas. Tras cuatro semanas de tratamiento activo, 273 alcanzaron una reducción de al menos el 20% en la escala NRS para síntomas de espasticidad y, de entre ellos, 241 cumplieron los criterios de inclusión para aleatorización, con un cambio medio desde el inicio de -3,0 puntos en la escala NRS.
- A continuación, estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para seguir recibiendo la medicación activa o bien para cambiar a placebo durante la fase de doble ciego de 12 semanas, con un tratamiento total de 16 semanas.
- Durante la fase de doble ciego, las puntuaciones medias de la escala NRS para los pacientes que recibieron Sativex se mantuvieron estables (cambio en la escala NRS de -0,19) vs los que recibieron placebo que las aumentaron (cambio en la escala NRS de +0,64).
- Entre los pacientes que presentaron una reducción del 20% respecto al inicio en la puntuación de la escala NRS a la semana 4 y continuaron en el ensayo para recibir el tratamiento aleatorizado:
  - 74%(con Sativex) vs 51% (con placebo) alcanzaron una reducción del 30% a la semana 16.
- Por otro lado, los resultados de las variables secundarias durante la fase aleatorizada de 12 semanas mostraron un patrón similar en la puntuación de la escala NRS:
  - Los pacientes que continuaron con Sativex mantuvieron la mejoría observada en el período inicial de tratamiento de 4 semanas, mientras que los que cambiaron a placebo retrocedieron.
- Se muestra una superioridad estadísticamente significativa de Sativex vs placebo. Este estudio es el que responde a la indicación autorizada del Sativex®.

Según un estudio observacional retrospectivo (23), realizado a los pacientes tratados con Sativex® (THC/CBD) inhalado de abril del 2008 a marzo del 2012 , se obtuvieron los siguientes resultados: 56 pacientes iniciaron tratamiento, 6 fueron excluidos por falta de datos. Se evaluó a 50 pacientes (42% hombres), mediana de edad 47,8 años, el 38% de ellos diagnosticados de EMPP, el 44% de EMSP y el 18% de EMRR. El motivo de prescripción fue espasticidad (44%), dolor (10%) o ambos (46%). Se suspendió el tratamiento en 16 pacientes; 7 por inefectividad, 4 por abandono y 5 por efectos adversos de gravedad leve, principalmente por debilidad, mareo y molestias bucales. La mediana de tiempo de exposición de los pacientes que suspendieron tratamiento fue 30 días y 174 días para los que continuaban tratamiento al final del estudio. El Sativex fue efectivo en un 80% de pacientes, con dosis mediana de 5 pulverizaciones/día. El perfil de efectos adversos fue: mareo (11 pacientes), somnolencia (6), debilidad muscular (7),



molestias bucales (2), diarrea (3), sequedad de boca (2), visión borrosa (2), agitación (1), náuseas (1) e ideas paranoides (1). La conclusión de este estudio es que el Sativex se muestra como una buena alternativa al tratamiento habitual mejorando la espasticidad refractaria en la EM con un perfil de toxicidad aceptable.

✓ **Resultados bibliográficos de los ensayos clínicos de Fampyra® recogidos en ficha técnica (27)**

Se han realizado 2 ensayos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de confirmación (MS-F203 y MS-F204) donde Fampyra® resultó eficaz, entendiéndose por eficaz mejora objetiva de la marcha, en más de un 20%.

- Hubo una proporción significativamente mayor que toman Fampyra que fueron respondedores frente a los que tomaron placebo.
  - 1º ensayo (MS-F203): El 35% de los pacientes tratados con Fampyra respondió al tratamiento vs 8% de los tratados con placebo.
  - 2º ensayo (MS-F204): El 43% de los pacientes del grupo de Fampyra respondieron al tratamiento vs el 9% del grupo placebo.
  
- En cuanto a los respondedores de los estudios anteriores, entendiéndose por respondedor a aquel paciente cuya velocidad de la marcha fue más rápida en al menos 3 de 4 intentos del test T25FW, los que toman Fampyra aumentan más la velocidad de la marcha que aquellos que toman placebo.
  - 1º ensayo (MS-F203): El 26% de los pacientes respondedores que toman Fampyra aumentó la velocidad de la marcha vs al 5% de los tratados con placebo.
  - 2º ensayo (MS-F204): El 25% de los pacientes respondedores que toman Fampyra aumentó la velocidad de la marcha vs al 8% que toman placebo.

✓ **Resultados de la revisión retrospectiva de las 14 historias clínicas ( n=14)**

Se incluyeron a 14 pacientes (n=14) con espasticidad asociada a EM, de los cuales 4 tratados con Sativex (28%), 6 con Fampyra (43%) y, 4 con ambos (29%). Primero iniciaron con Sativex y luego se les añadió Fampyra (ver figura 3). En total, fueron 8 los expuestos a Sativex y 10 los expuestos a Fampyra (ver figura 3). Las variables recogidas durante su estudio se reflejan en la siguiente tabla (ver figura 4).

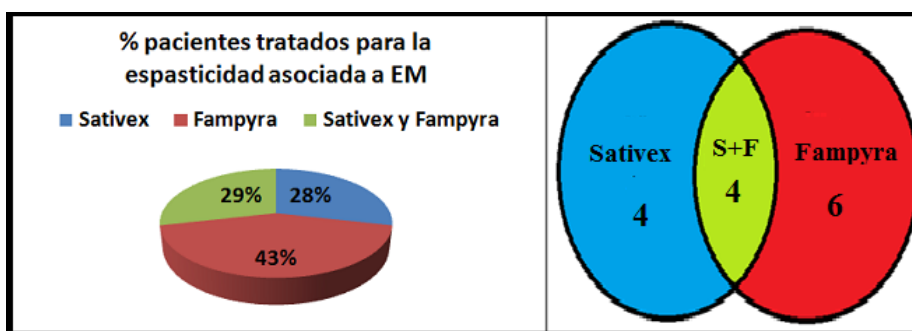


Figura 3.

Paciente	Edad	Fecha diagnóstico EM	Fecha inicio tratamiento EM	N° líneas inmunomoduladores	EDSS	Tto espasticidad	Finicio espasticidad	FFin espasticidad	Última revisión	ESTADIO EM
1	62	1986(primer brote en 1983)	2001-2002	1	6-6,5	Sativex	jun-13	continua	17/09/2014	EMSP
2	66	1982	1983	3	6	Fampyra	mar-14	continua	17/11/2014	EMSP
3	49	1996	2014	0	5,5	Fampyra	03-nov-14	continua	13/11/2014	EMSP sin brotes
4	52	ene-12	ene-12	1	3	Fampyra	27-nov-14	continua	11/12/2014	EMPP
5	46	2002	2002	2	6,5	Sativex	20-feb-13	30-oct-13	04/09/2014	ESPP con brotes
6	54	2005	2007	2	6	Fampyra	22-sep-14	06-oct-14	06/10/2014	EMRR en progresion EMSP
7	45	may-10	may-10	2	3,5	Fampyra y Sativex	Sativex en oct-12; Fampyra 20-marzo-14	Sativex en mar-13; Fampyra 03-abril-14	13/10/2014	EMSP con brotes
8	57	1991	abr-06	1	6	Fampyra y Sativex	Sativex en enero-12; Fampyra en 03-nov-14	Sativex en sept-12; Fampyra en 17-nov-14	17/11/2014	EMSP
9	46	2007	jun-07	4	6,5	Sativex y Fampyra	Sativex en dic-12; Fampyra en jun-14	continua con ambos	22/12/2014	EMRR
10	52	2009	2009	1	7,5	Sativex	04-abr-12	08-may-13	27/10/2014	EMPP
11	59	dic-10	dic-10	1	6	Fampyra	18-ago-14	continua	01/12/2014	EMPP
12	56	2001	2001	3	7,5	Sativex	16-may-13	continua	15/12/2014	EMSP
13	33	2010	08/10/2010	1	6,5	Sativex y Fampyra	sativex 22-mayo-13; fampyra 20-marzo-14	continua con ambos	04/09/2014	EMSP
14	50	nov-13	nov-13	0	4,5	Fampyra	12-may-14	15-dic-14	15/12/2014	EMSP

Figura 4. Variables incluidas en el proceso de recogida de datos.

Los 14 pacientes evaluables presentaban una mediana de edad de 52 años. El 14,3% de los pacientes estaban diagnosticados de EMRR, EL 57,1% de EMSP y, el 28,6% de EMPP. Durante el periodo de estudio, se suspendió el tratamiento a 4 de los 8 expuestos a Sativex (50%) y a 4 de los 10 expuestos a Fampyra (40%) mientras que se mantuvo el tratamiento a 4 de los 8 expuestos a Sativex (50%) y a 6 de los 10 expuestos a Fampyra (60%) (Ver figura 5).

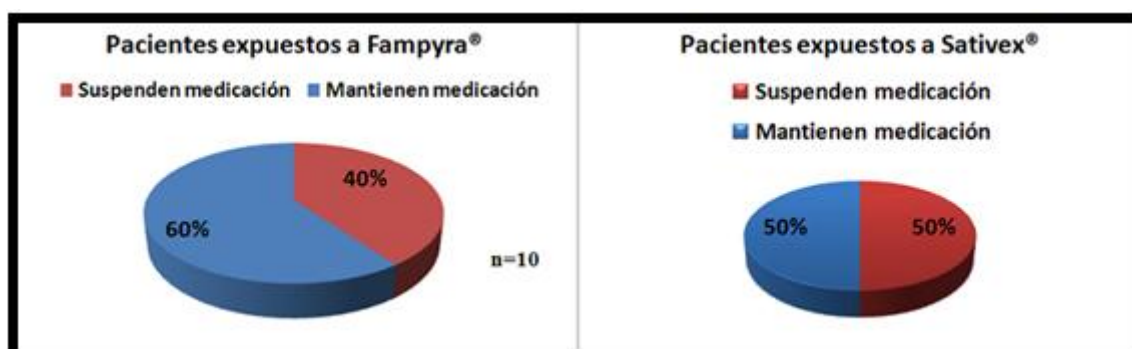


Figura 5.

La mediana de tiempo de exposición de los pacientes que suspendieron el tratamiento con Sativex fue de 8,5 meses y con Fampyra fue inferior a 14 días. El motivo de retirada del Sativex fue por ineffectividad en dos de los pacientes y por efectos adversos (fatiga y anorexia con una pérdida de 15 Kg y somnolencia) en otros dos de los pacientes. Por otro lado, el motivo de la retirada de Fampyra fue: No superación de la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies en 3 de los pacientes y, toxicidad renal en otro

aunque realmente sí que superó la prueba de los 14 días (Aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min. ACr = 47ml/min) (ver figura 6).

Paciente	Medicación	Motivo	Duración Tto
1	Sativex	Falta de eficacia	8 meses
2	Sativex	Falta de eficacia	13meses
3	Fampyra	No supera T25FW	<14 días
4	Fampyra	Creatinina < 80ml/min	<14 días
5	Sativex	Fatiga y anorexia	5 meses
	Fampyra	No supera T25FW	<14 días
6	Sativex	Somnolencia	8 meses
	Fampyra	No supera T25FW	<14 días

Figura 6. Duración y motivo de la retirada del tratamiento en pacientes que retiran medicación.

El tratamiento fue efectivo en el 50% de los expuestos a Sativex (siendo la dosis media de mantenimiento óptima de 5 puffs/día) y, en el 60% de los expuestos a Fampyra. Hasta la fecha de este trabajo, la mediana de tiempo de exposición del tratamiento con Sativex de 21 meses y con Fampyra de 6 meses. A día de hoy, todos continúan con el tratamiento. En cuanto a la seguridad de ambos medicamentos, sólo 2 pacientes presentaron efectos adversos: uno (3\*) sequedad de boca por Fampyra y otro (7\*) por mareo al intentar subir la dosis de Sativex (ver figura 7).

Paciente	Medicación	Duración	Dosis
1	Sativex	19meses	5-6 puffs/día
2	Fampyra	10meses	-
3	Fampyra	2meses	-
4	Fampyra	2meses	-
5	Sativex	25meses	5 puffs/día
	Fampyra	7meses	-
6	Fampyra	5meses	-
7*	Sativex	20meses	4 puffs/día
8	Sativex	20meses	5puffs/día
	Fampyra	10meses	-

Figura 7. Duración del tratamiento en pacientes que mantienen medicación y dosis media del Sativex®.

Los resultados que he obtenido en esta revisión retrospectiva muestran que, en el caso de Sativex, el total de pacientes expuestos superan las 4 primeras semanas de iniciación (prueba que según ficha técnica hay que superar para poder continuar con el tratamiento). Sin embargo, al evaluar la eficacia del tratamiento continuado tras alcanzar una respuesta inicial, solo el 50% de los pacientes mostraron eficacia al Sativex. Este dato dista un poco de los observados en el EC de fase III incluido en ficha técnica y del estudio observacional retrospectivo(23), en el que un 74% y 80%, respectivamente, fueron respondedores al tratamiento mostrando una buena eficacia. Sin embargo, teniendo en cuenta el tamaño de muestra del que parto en mi estudio(n=14) y el tamaño de muestra del que parte el EC reflejado en ficha técnica (n=572) y en el

estudio observacional retrospectivo (n=56), los datos de eficacia obtenidos son bastante aproximados a los indicados en ficha técnica. Por otro lado, la dosis media administrada en el grupo de pacientes observado, 5 pufs/día, fue inferior al promedio de los EC incluidos en su FT (8puffs/día), aunque ningún paciente sobrepasó las 12 pulverizaciones diarias, tal y como recomienda la ficha técnica del fármaco.

En el caso de fampridina (Fampyra®), en mi revisión, he observado que 7 de 10 pacientes expuestos, mejoraron su espasticidad, aunque en uno de ellos se tuvo que suspender por toxicidad renal (aprox. 70%). Sólo 3 de 10 pacientes no respondieron a fampridina y en todos ellos esta falta de efectividad se manifestó con la prueba cronometrada de la marcha de los 25 pies (T25WF). Estos datos son más optimistas que los incluidos en su ficha técnica, donde sólo entre el 35 y el 43% de los participantes en los dos ensayos clínicos (MS-F203 y MS-F204), respondieron al tratamiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta significación estadística no se alcanza cuando se analiza a la población total, pues los resultados provienen de un análisis de un grupo de pacientes que responden al tratamiento (de la población total tratada con fampridina, sólo el 35 y 43% son los que responden) y, además en el caso de mi revisión retrospectiva parto de un tamaño de muestra muy pequeña siendo n=14.

## **CONCLUSIÓN**

Respecto al Sativex®, podemos decir que el tratamiento ha resultado eficaz en el 50% de los pacientes expuestos, semejante a los datos de su ficha técnica. La dosis media de mantenimiento (5 pufs/día) se asemeja a la marcada en ficha técnica (8 pufs/día) y, no supera las 12 pulverizaciones al día, tal y como se recomienda en ella.

Por otro lado, respecto a Fampyra®, podemos decir que los resultados observados, mejoran los reflejados en su ficha técnica y todos los pacientes que muestran mejoría en la velocidad de la marcha según el test T25WF mantienen la mejoría a largo plazo.

En cuanto a la seguridad de los dos fármacos anti-espásticos (Sativex® y Fampyra®), sólo dos pacientes sufrieron reacciones adversas leves y, está dentro del perfil de seguridad marcado en ficha técnica. Ningún paciente sufrió reacciones adversas graves.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. [A review of multiple sclerosis (1). Presentation of a case.]. *Semergen* [Internet]. 2014 Sep 17 [cited 2015 Jan 10]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241121>
2. Pugliatti M et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* [Internet]. 2006 [cited 2015 Jan 16];13(7):700–22. Available from: <http://www.direct-ms.org/pdf/EpidemiologyMS/Epidemiology Europe 06.pdf>
3. García-Merino A et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 9];28(6):375–8. Available from: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90209867&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=295&ty=14&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=295v28n06a90209867pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90209867&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=295&ty=14&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=295v28n06a90209867pdf001.pdf)
4. Arcos Sánchez C et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. *Sanid.mil* [Internet]. 2011 [cited 2015 Jan 10];67(2):108–14. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/sm/v67n2/informe1.pdf>
5. Colomer MC. Esclerosis múltiple. Modificadores específicos de los procesos inmunitarios. *OFFARM*. 2004;23:130–2.
6. Celia Oreja.Guevara et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Revis NEUROLÓGICA* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 19];57(8):359–73. Available from: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5708/bk080359.pdf>
7. Oreja-Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple : nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol*. 2012;55(7):421–30.
8. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam* [Internet]. Arán Ediciones, S. L.; 2001 Nov [cited 2014 Dec 27];11(9):30–43. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682001000900002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001000900002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
9. Merino, J. A. G., & Quílez MRB. Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple. *Inf Ter del Sist Nac Salud*. 2007;31(4):111–7.
10. L. Ayuso-Peralta C de A. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. *Revis Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2015 Jan 21];35(12):1141–53. Available from: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/3512/n121141.pdf>

11. Young RR, Delwaide PJ. Drug therapy: spasticity (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1981 Jan 1 [cited 2015 Jan 22];304(1):28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6448959>
12. Vivancos-matellano F, Pascual-pascual SI, Nardi-villardaga J, Miquel-rodríguez F. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365–75.
13. G.Izquierdo et al. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple : cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*. 2003;36(2):145–52.
14. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* [Internet]. 2004;10:589–95. Available from: [www.multiplesclerosisjournal.com](http://www.multiplesclerosisjournal.com)
15. Fernández O. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: recent clinical trials. *Eur Neurol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jan 10];72 (Suppl :9–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278117>
16. Celia Oreja-Guevara et al. Multiple Sclerosis Spasticity: the “6E” patients’ survey. *Mult Scler* [Internet]. 2011 [cited 2015 Jan 23];17:S80. Available from: [http://www.esclerosismultiple.com/documentos/noticias/Poster\\_espasticidad.pdf](http://www.esclerosismultiple.com/documentos/noticias/Poster_espasticidad.pdf)
17. Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the “5E” study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Jan 25];11(2):205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21476822>
18. Donzé C, De Sèze J. [Spasticity and everyday life in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Jan 16];168 Suppl :S51–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22721365>
19. Terr R, Orient F. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2007;44(7):426–31.
20. Pinedo FC. Guía práctica sobre esclerosis múltiple [Internet]. 2005 [cited 2015 Jan 11]. Available from: <http://www.todocoleccion.net/guia-practica-sobre-esclerosis-multiple-aedem-2005-ver-descripcion-e-indice~x26252480>
21. Sociedad Española de Neurología ( SEN). Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. *Prous Science* [Internet]. 2007 [cited 2015 Jan 11]. p. 1–103. Available from: [http://em.sen.es/adjuntos/01\\_08\\_52\\_108.pdf](http://em.sen.es/adjuntos/01_08_52_108.pdf)
22. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Jan 25];(4):CD001332. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583932>

23. Lorente Fernández L et al. Experiencia clínica con los cannabinoides en la terapia de la espasticidad en la esclerosis múltiple. *Neurología* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 9];29(5):257–60. Available from: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90328300&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=295&ty=115&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=295v29n05a90328300pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90328300&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=295&ty=115&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=295v29n05a90328300pdf001.pdf)
24. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Jan 9];147 Suppl :S163–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1760722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Farmaceúticos CG de CO de. Bot PLUS 2.0 [Internet]. [cited 2015 Jan 28]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
26. **Ficha Técnica SATIVEX®** [Internet]. [cited 2015 Jan 9] p. 1–13. European Medicines Agency. Available from: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FT\\_72544.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FT_72544.pdf)
27. **Ficha Técnica FAMPYRA®** [Internet]. p. 1–32. European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002097/WC500109956.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf)
28. Zeller D, Reiners K, Bräuninger S, Buttman M. Central motor conduction time may predict response to fampridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Jan 11];85(6):707–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4033025&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Dec 18];14(3):290–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355549>
30. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Jan 29];32(5):451–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307378>
31. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Jan 14];18(9):1122–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362108>