

Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en esclerosis múltiple

Systematic review of the literature: treatment for central pain in multiple sclerosis

Diana Patricia Correa Castillo, Carlos Moreno Benavides

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el dolor es un síntoma muy común en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), 42 al 65 por ciento de los enfermos lo presentan, y es calificado como el síntoma más severo entre el 8 y el 32 por ciento. Todos los síndromes dolorosos centrales se presentan por lesión o disfunción del sistema nervioso central, causando discapacidad severa y deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO: evaluar la efectividad analgésica de las terapias farmacológicas en dolor central en pacientes con esclerosis múltiple (EM), con el fin de proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica clínica.

METODOLOGÍA: estrategia de búsqueda: se identificaron ensayos aleatorios sobre terapias farmacológicas del tratamiento del dolor central en pacientes con esclerosis múltiple, en Medline (1965-Septiembre de 2007), Embase (2000 - 2007), y Lilacs (1990-2007). Se identificaron reportes adicionales a partir de las listas de referencia de los artículos obtenidos.

Fecha de la búsqueda más reciente: septiembre de 2007. **Criterios de selección:** estudios clínicos controlados aleatorizados doble ciegos, de duración de tratamiento mayor o igual a 1 día, comparados contra placebo ó uno o más agentes de las terapias farmacológicas en pacientes con Esclerosis Múltiple, con una evaluación subjetiva del dolor como resultado primario o secundario. **Recopilación y análisis de datos:** se consideraron elegibles 7 estudios, de lo cuales 4 son estudios de cannabinoides, un estudio con morfina IV, otro con Lidocaína y Mexiletina y finalmente un estudio, con una combinación de Lofepamina, Vitamina B12 y fenilalanina.

RESULTADOS: la insuficiente calidad de los estudios disponibles justifica investigación adicional. Los ensayos sobre intervención con terapias Farmacológicas (Cannabinoides, Morfina, Lidocaína, Mexiletina, combinación de lofepramina Vitamina B12, L-fenilalanina) u otra intervención sin duda requiere tamaños de muestras adecuados, diseños aleatorios controlados con grupos paralelos y también medidas de resultado clínicamente pertinentes, confiables, y sensibles.

Sin embargo, en los estudios con cannabinoides se observa que es mejor que el placebo y que, en cuanto a la relevancia clínica, el impacto en el funcionamiento del paciente y en su calidad de vida relacionada con la salud tiene un efecto benéfico.

CONCLUSIONES: se necesitan más estudios clínicos basados en la evidencia, donde arrojen mejores resultados de los tratamientos farmacológicos o no farmacológicos, con gran eficacia y efectividad y con menos efectos adversos, que evite el abandono de los tratamientos por parte de los pacientes garantizando mejor calidad de vida y desempeño de sus actividades de la vida cotidiana.

Aunque la evidencia que cannabis y cannabinoides individuales son efectivos en el manejo del dolor, no son conclusivos, esto es suficiente para ordenar ensayos clínicos con cannabinoides que puedan proveer mayor información clínica, acerca de la eficacia y de la presentación de efectos adversos.

La insuficiente calidad de los estudios disponibles justifica investigaciones adicionales

PALABRAS CLAVE: cannabis, central, dolor, discapacidad, esclerosis múltiple.

(Diana Patricia Correa Castillo. Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en esclerosis múltiple. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:4-15).

Recibido: 16/02/09. Revisado: 20/02/09. Aceptado: 29/02/09.

Diana Patricia Correa Castillo. Servicio de Neurología Fundación CardioInfantil, Universidad del Rosario. Carlos Moreno Benavides. Departamento de Neurociencias, Universidad del Rosario.
Correo electrónico: diana.correa@urosario.edu.co

Artículo original

SUMMARY

INTRODUCTION: pain is a very common symptom in patients with Multiple Sclerosis, 42 to 65% of patients present it. As the severe symptom, pain in these patients is between 8 to 32%. All central pain syndromes are presented by injury or dysfunction of the central nervous system, causing severe disability and deterioration in the quality of life of patients.

OBJECTIVE: to assess the analgesic effectiveness of pharmacotherapies in central pain in patients with Multiple Sclerosis (MS), in order to provide evidence-based recommendations for clinical practice

METHODOLOGY: search strategy: we identified randomized trials of pharmacotherapies treatment of central pain in patients with Multiple Sclerosis, MEDLINE (1965-September 2007), EMBASE (2000 to 2007), and Lilacs (1990-2007). Additional reports were identified from the reference lists of retrieved articles. Date of the most recent search: September 2007. **Selection criteria:** clinical studies randomized controlled double blind, duration of treatment equal to 1 or more days, compared to placebo or one or more pharmacological therapies in patients with Multiple Sclerosis, with a subjective evaluation of pain as primary or secondary results. **Data collection and analysis:** seven studies were considered eligible, of whom 4 are cannabinoids studies, a study with morphine IV, another with Lidocaina and Mexiletina and finally a combination of Lofepamina, Vitamin B12 and phenylalanine.

RESULTS: the inadequate quality of available studies warrants further investigation. Intervention trials with pharmacological therapy (cannabinoids, morphine, lidocaine, mexiletine, lofepramina combination of Vitamin B12, L-phenylalanine) or other intervention undoubtedly require adequate sample sizes, designs, randomized controlled parallel group and clinically relevant outcome measures reliable, and sensitive.

But in studies with cannabinoids, it is observed that it is better than placebo, and that in terms of clinical relevance, impact on patient functioning and quality of life related to health has a beneficial effect.

CONCLUSIONS: more studies are needed based on clinical evidence, which yield the best results of non-pharmacological or pharmacological treatments, with high efficiency and effectiveness with fewer side effects, which prevent the abandonment of treatment by patients. And to ensure a better quality of life and performance of their daily life activities.

Although the evidence that cannabis and single cannabinoids are effective in pain management, are not conclusive, this is enough to order clinical trials of cannabinoids that may provide more clinical information about the effectiveness and presentation of adverse effects.

The poor quality of the available studies warranted further investigations.

KEY WORDS: cannabis, central, pain, disability, multiple sclerosis.

(Diana Patricia Correa Castillo. Systematic review of the literature: treatment for central pain in multiple sclerosis *Acta Neurol Colomb* 2009;25:4-15).

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que afecta el sistema nervioso central, y compromete sustancia blanca y sustancia gris. Es una enfermedad muy discapacitante, en la que la mayor parte de los pacientes son adultos jóvenes, entre 30 a 45 años, con predominio femenino. Existen distintos tipos de la enfermedad, que se han denominado: recaída-remisión, primaria progresiva, secundaria progresiva, recaída progresiva, y síndrome clínico aislado (1,2).

Actualmente, el dolor es reconocido como uno de los principales síntomas de EM. Las estimaciones de la prevalencia del dolor en EM varían considerablemente, con un rango que va

de 29 por ciento a tan alto como 82 por ciento, dependiendo de la población estudiada, de la definición usada de dolor en EM, y de los métodos de trabajo usados (3,4).

El dolor central en los pacientes con EM puede ser subestimado, porque el examen en estos pacientes puede estar limitado por su discapacidad; asimismo, las escalas de medición del dolor están basadas en población general y no precisamente en pacientes con EM, que tienen diferentes características. Hay pocos estudios de dolor central en pacientes con EM (4,5).

El dolor central (DC) puede ser la primera manifestación de EM, hasta en el 5.5 por ciento. En estudios de pacientes que padecen DC en general,

el 27.5 por ciento, presentaba EM y de éstos, el 4.9 por ciento con signos de Neuralgia del Trigémino (NT). La prevalencia del DC en EM aumenta con la edad y la duración de la enfermedad, con picos entre los 40 a 60 años de edad y 10 a 20 años de duración de la enfermedad, pero no se correlaciona con el aumento del grado de discapacidad. Un 57 por ciento presenta DC a los 5 años de enfermedad y 73 por ciento a los 10 años de enfermedad (5,6).

La característica más común del DC en estos pacientes es el dolor espontáneo tipo quemadura permanente. Otros síntomas asociados son alodiasias térmica y mecánica, en cerca del 40 por ciento.

Aunque los mecanismos causantes del DC en EM no están claramente identificados, varias investigaciones indican que lesiones en la vía espinotalámica y en la espinoreticulotalámica, podrían ser responsables, así como las proyecciones del Núcleo Ventral posterior y posterolateral del Tálamo (6-9).

Los tratamientos actuales para el DC de los pacientes con EM, están basados en tratamientos para dolor central en general; sin embargo, nuevas estrategias terapéuticas se encuentran en investigación. Por lo tanto se hace necesario examinar la evidencia publicada en la literatura, con el fin de cuantificar los beneficios y riesgos de tratamientos actualmente usados, así como determinar el mejor tratamiento posible.

El propósito del presente estudio fue hacer una revisión sistemática, para valorar la eficacia y la tolerabilidad de las terapias farmacológicas para el tratamiento del dolor central en pacientes con EM.

METODOLOGÍA

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los reportes fueron identificados mediante diversos métodos. Los estudios aleatorios de terapias farmacológicas en dolor central en pacientes con Esclerosis Múltiple fueron identificados en Medline desde 1965 a septiembre de 2007, en Embase desde 2000 a 2007; en Lilacs desde 1990 a 2007, En la Biblioteca de Cochrane (1990 - 2007). Esta búsqueda se restringió para incluir solo terapias

farmacológicas, por lo cual se excluyeron terapias no farmacológicas. Se identificaron reportes adicionales a partir de la lista de referencias de los artículos obtenidos.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se determinó la elegibilidad mediante la lectura de cada uno de los reportes identificados en la búsqueda. Solo se incluyeron los estudios que fueran doble ciego, aleatorizados, controlados, de duración de tratamiento mayor o igual a 1 día, que investigaran el efecto analgésico de las terapias farmacológicas en dolor central en pacientes con Esclerosis Múltiple, con una evaluación del dolor como resultado primario o secundario.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron los estudios, que fueran dobles ciegos, aleatorizados, controlados, de duración de tratamiento mayor o igual a 1 día, que investigaran el efecto analgésico de las terapias farmacológicas en dolor central en pacientes con Esclerosis Múltiple, con una evaluación del dolor como resultado primario o secundario.

Se excluyeron los reportes de aquellos estudios que no eran aleatorios, los estudios sobre dolor experimental, las observaciones clínicas, y los reportes de casos.

TIPOS DE PARTICIPANTES

Los participantes en los estudios eran adultos, con edades comprendidas entre 18 y 70 años. Pacientes con Esclerosis Múltiple definida por los criterios de Poser y Mac Donalds, que presentaban cualquiera de los siguientes síndromes dolorosos neuropáticos: Disestesia dolorosa en extremidades, espasmos dolorosos en extremidades, síntomas paroxísticos dolorosos, convulsiones tónicas dolorosas, neuralgia del trigémino.

Pacientes libres de recaída por más de un mes. Pacientes en estudio de posible Esclerosis Múltiple.

TIPOS DE INTERVENCIÓN

Administración de terapias farmacológicas para lograr un efecto analgésico. La mayoría de los estudios utilizaron medicación oral, sola o combinada de uno ó más agentes, uno de ellos medicación Morfina IV, Lidocaína IV y otra aplicación en spray nasal de cannabinoides.

Las drogas utilizadas incluyeron: canabidiol, dronabinol, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), morfina, lidocaína, mexiletina, lofepramina, fenilalanina y vitamina B12 y CBM (Medicina Basada en cannabinoides) nasal.

TIPOS DE MEDIDA DE RESULTADO

Se reviso de cada uno de los estudios, información referente a la condición dolorosa, el número de pacientes estudiados, la terapia farmacológica empleada, el régimen de dosificación, el diseño del estudio (control activo o placebo), duración del estudio y periodo de seguimiento, medidas de resultados analgésicos, deserciones y efectos adversos.

Los estudios utilizaron diversas medidas de resultado, la mayoría utilizaron escalas subjetivas estándar de intensidad o alivio del dolor.

Se utilizaron métodos de riesgo relativo, para determinar la homogeneidad o heterogeneidad de los artículos que cumplieran con los criterios de selección, así como posibles sesgo de publicación y análisis de sensibilidad.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 28, estudios publicados. De ellos, se excluyeron 21 estudios (Anexo).

Se consideraron como elegibles los 7 estudios restantes (Figura 1). Se identificaron 4 estudios con opiodes, 1, un estudio con combinación de lofepramina, fenilalanina y vitamina B12, 1, un estudio con morfina IV y 1, un estudio con Lidocaína y mexiletina. En la sección de Características de los estudios incluidos, se presentan detalles de estos reportes elegibles. La mediana de la puntuación de calidad de los estudios controlados contra placebo fue de 3 (entre 2 a 5).

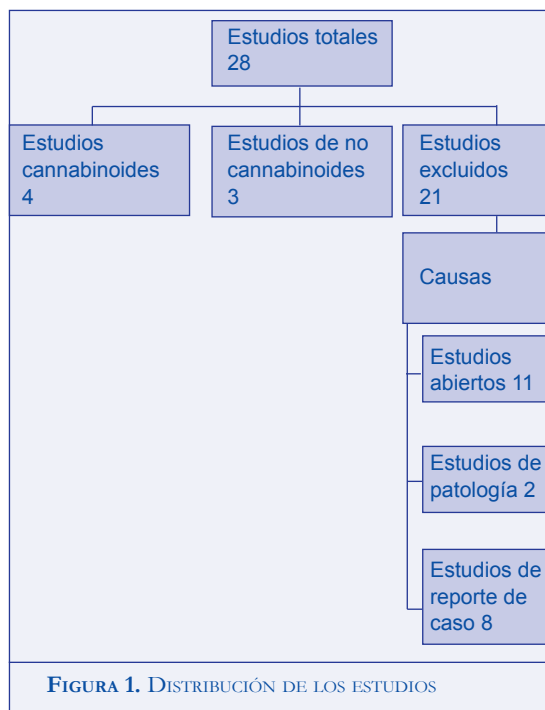


FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS

CALIDAD METODOLÓGICA

Se calificó cada reporte de manera independiente de acuerdo con su calidad en una escala de cinco puntos (Jadad 1996). Las puntuaciones de calidad para los ensayos individuales se reportan en la Sección de notas de la tabla de características de los estudios incluidos.

La escala de cinco puntos es la siguiente:

Si el estudio es aleatorio, se otorga un punto.

Si la aleatorización es apropiada, se otorga un punto, y si NO, se resta un punto.

Si el estudio es ciego se otorga un punto.

Si el método de cegamiento es apropiado, se otorga un punto y si NO, se resta un punto.

Si se describen las exclusiones y las pérdidas, es decir el número y las razones de las pérdidas para cada grupo de tratamiento, se otorga un punto.

Todos los estudios incluidos cumplieron con la categoría de los criterios de asignación. Todos los ensayos fueron registrados como aleatorios y realizados de forma de “doble ciego”, pero no describieron la forma de asignación al azar.

Ninguno de los ensayos especificó el ocultamiento de la asignación luego de la asignación al azar ni la evaluación del enmascaramiento del resultado. Todos los ensayos tuvieron una puntuación de 3 en la lista de control porque la información sobre los métodos de asignación y de doble ciego no estaba escrita en su totalidad. El periodo de seguimiento fue considerado adecuado.

En todos los trabajos se informó acerca del abandono de los pacientes. En los mismos la mayoría de las cifras sobre los resultados continuos se discutieron pero no fueron informados en detalle en las tablas o en el texto.

RESULTADOS

Entre 28 publicaciones pertinentes, siete estudios cumplieron los criterios para la inclusión en esta revisión. En los estudios incluidos hubo un total de 1041 pacientes entre hombres y mujeres, con un rango que oscila entre 14, como el mínimo de pacientes a 611, como el máximo de pacientes incluidos. De los anteriores, 859 pacientes estaban en el grupo de estudios con opiodes (canabidiol y THC 61 pacientes, Dronabinol 24 pacientes, Delta THC 611 pacientes), el resto distribuidos así, 14 pacientes en el estudio con morfina y 138 pacientes en el estudio con combinación de lofepramina, vitamina B12 y L-fenilalanina, y finalmente 30 pacientes con Lidocaína y Mexiletina vs Placebo. Todos los estudios incluidos informaron la efectividad analgésica, algunos con escala visual análoga, Kalman, Wade, Sakurai (10-12), otros en escala de dolor neuropático (NPS, NRS, Rog, Svendsen, Loder) (13-15), el último estudio en escala de Asworth (Zacijek, 16). La mayoría de los estudios evaluaron la efectividad analgésica, con escalas subjetivas de evaluación del dolor, pero no pudieron resumirse los resultados debido a que algunos estaban expresados como preferencia de fármaco y como beneficio percibido por el paciente.

El estudio de Rog (13), es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado con grupo paralelo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de EM según los criterios de Poser, con no de menos de 6 meses de diagnóstico y dolor central previo de 3 meses; el estudio fue conducido por 5 semanas: la primera semana fue el control y las restantes 4

semanas el tratamiento. Se incluyeron pacientes con edades entre 26.9 - 71.4 años y con promedio de edad de 49.2 años. La medicación usada fue "Basada en Cannabis" (CBM), que tenía una mezcla de ingredientes como Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) y Canabidiol (CBD), con una proporción de 1 a 1, con administración por vía spray oro mucosa.

La medicación activa dada por CBM (THC y CBD) por vía de spray oro mucosa, administraba por cada aplicación del spray 2.7 mg de THC y 2.5 mg de canabidiol o si fuera el caso la medicación inactiva ó placebo. No hubo una dosis máxima; para control de seguridad los pacientes no debían exceder dosis de 8 sprays (THC 21.6 mg, CBD 20 mg) durante un intervalo de 3 horas, ni exceder la dosis más de 50 por ciento de la del día previo.

Sesenta y cuatro pacientes terminaron el estudio; de estos 32 pacientes recibieron CBM y 32 pacientes placebo, con el número medio de aplicación de spray oro mucosa en la cuarta semana de 9.6 mg de CBM, lo que representa 25.9 THC, 24 mg de canabidiol y 19.1 mg de Placebo con una P de 0.0004.

Los autores expresan como resultado final que el compuesto de CBM es superior que placebo, con un efecto benéfico en el alivio del DC y además de los trastornos del sueño asociados al dolor.

Los datos de superioridad del compuesto CBM con respecto al placebo y su reducción del dolor son: con reducción de la media en la intensidad del dolor (CBM Cambió de la media -2.7, 95 por ciento IC: -3.4 a -2.0, Placebo, -1.4 95 por ciento IC: -2.0 a -0.8, Comparación entre los grupos, P= 0.005).

En la semana final del estudio, hubo una reducción en la media para la escala de dolor NRS-11 de, 3.85 (3.13 - 4.58) para CBM, frente a placebo 4.96 (4.19-5.72).

El NNT (número necesario a tratar para alcanzar una reducción del 50 por ciento en al menos un paciente) es de 3.7 (95 por ciento IC: 2.2 a 13.0), que es similar a los obtenidos en el estudio de dronabinol que fue de 3.5 (95 por ciento IC: 1.9 a 24.8). El número necesario para causar daño fue de 1/0.19 y específicamente en el caso del vértigo producido por CMB fue de 1/0.37=2.68.

En cuanto a los efectos adversos, 30 pacientes (88.2 por ciento) con CBM desarrollaron al menos uno de los siguientes efectos adversos comparados contra 16 pacientes (68.8 por ciento) con placebo (CBM-Placebo 0.37, 95 por ciento IC: 0.16 a 0.58, $P = 0.002$). Debilidad, somnolencia, alteraciones en la atención, cefalea, euforia, disociación, náuseas, diarrea, glosodinia, sequedad de la boca, vómito, faringitis, entre otros. No se informaron efectos adversos serios que causaran incapacidad o discapacidad prolongada, o estancias prolongadas de hospitalización.

El estudio de Svendsen (14), 2005, es un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado y placebo controlado. Recolectó pacientes con EM definida por clínica y laboratorios y además con DC, pacientes con edades comprendidas entre 18 a 55 años, y con promedio de edad de 50 años.

El estudio fue conducido durante 3 semanas, con 24 pacientes, 12 pacientes con medicación activa, y 12 pacientes con placebo que recibieron como medicación activa por vía oral dronabinol en cápsulas de 2.5 mg, con dosis escalada, así, 2.5 mg cada día, hasta llegar a un máximo de 5 mg dos veces al día con dosis máxima de 10 mg por día, el resto placebo, Después de 18 a 21 días la medicación fue discontinuada.

Como medida de resultado primario, la disminución en la mediana de la intensidad del dolor en la última semana, con resultados como; significativamente baja en el grupo con dronabinol frente a placebo (4.0 25th a 75th centiles 2.3 a 6.0) v 5.0 (4.0 a 6.4). La diferencia estimada en las escalas de dolor entre el tratamiento con dronabinol y placebo fue de -0.6 (95 por ciento IC: 1.8 a 0) estimador de Hodges-Lehmann.

La diferencia relativa estimada en la reducción del dolor desde la línea de base entre el dronabinol y el placebo fue de -20.5 (95 por ciento IC: -37.5 A -4.5) estimador de Hodges-Lehmann.

En el resultado de la reducción de la intensidad del dolor; la mediana de la escala del dolor fue alta para dronabinol frente a placebo así (3.0 (0 a 6.7) v 0 (0 a 2.33), $P = 0.0035$).

El NNT para alcanzar una reducción del 50 por ciento en al menos un paciente es de 3.5 (Intervalo de confianza de 95 por ciento, 1.9 a 24.8).

En consideración de los autores el dronabinol en una dosis máxima de 10 mg diarios, reduce el dolor central en pacientes con EM.

Los efectos adversos fueron más frecuentes con dronabinol (96 por ciento) que con placebo (46 por ciento) $P = 0.001$, y más frecuentes durante la primera semana que durante la última semana con dronabinol. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran mareo, cefalea, cansancio, mialgia, debilidad muscular, no reportan efectos adversos serios.

El estudio de Zacijek (16), es un estudio aleatorizado, placebo controlado. Quien enrolo pacientes con EM definida clínicamente o soportada por laboratorios, éstos con edades comprendidas entre 18 a 64 años, y promedio de edad de 50.2 años.

Medicación activa "Marinol" que es un compuesto sintético de Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) o extractos de cannabis que contenía Delta-9-tetrahydrocannabinol y canabidiol como el principal canabinoide y finalmente la medicación inactiva ó placebo. Las cápsulas fabricadas sintéticamente de "Marinol" contenían 2.5 mg de THC equivalente a 1.25 mg de canabidiol. El estudio fue conducido por 15 semanas, las primeras 5 semanas (fase de Titulación), de la semana 6 a 13 (Fase de Plateau), desde la semana 14 Fase de reducción de dosis y finalmente la Semana 15 sin medicación y última valoración.

Se incluyeron 611 pacientes, de estos, 207 pacientes con extractos de cannabis (Canabidiol + THC), 197 pacientes con Delta THC (Marinol), y 207 pacientes con placebo. En el brazo de medicación activa (Delta THC y Canabidiol) la dosis máxima fue de 25mg por vía oral. Estos pacientes que fueron incluidos de distintos centros de EM en UK, presentaban dolor y espasticidad por lo cual, el dolor no fue un factor independiente de evaluación. Durante el transcurso del seguimiento de las distintas semanas, evaluando los aspectos de la escala de Asworth no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la espasticidad y dolor de los pacientes, en los distintos brazos del estudio.

El dolor fue evaluado como una categoría que califica a la escala y en una evaluación en

general al final del estudio. En ambas medidas tuvieron un efecto significativo beneficioso del tratamiento.

Hay ciertos datos con respecto a dolor, con resultados de la valoración de los beneficios del tratamiento en la semana 8 para el mismo; para extractos de cannabis (n: 197) mejoría: 83 (57 por ciento), no mejoría 63 (43 por ciento), en “Marinol” (n: 181) mejoría 64 (50 por ciento), no mejoría 64 (50 por ciento) y finalmente para placebo (n: 197) mejoría 51 (37 por ciento), no mejoría 86 (63 por ciento), p: 0.0003.

Y las respuestas en las categorías de las escalas de calificación muestran un efecto beneficioso de leve a moderado en cuanto a la calificación del dolor, con uso de extractos de cannabinoides y “marinol” frente a placebo.

Los efectos adversos más comunes fueron los relacionados con el tracto urinario, mareo, sueño, dolor, debilidad, espasmos, constipación entre otros. El más frecuente en el grupo de Extracto de cannabis fue la constipación. Y el efecto adverso severo, fue muerte en la semana 13 de un paciente en el brazo de Delta THC por neumonía.

El estudio de Wade (11), es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado con grupo paralelo. Los pacientes que se incluyeron en el estudio provenían de centros de EM, con edades comprendidas 27 a 74 años y promedio de edad de 51 años.

La medicación activa que se utilizó fue Extractos medicinales basados en cannabis (CBME) “Sativex”, que contiene una mezcla de Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD), el cual tenía como presentación spray, que por cada dosis administraba: 2.7 mg de THC y 2.5 mg de CBD por cada aplicación y finalmente placebo en presentación de spray. El estudio fue conducido por 10 semanas, con una totalidad de 160 pacientes de los cuales 80 recibían como medicación Activa, “Sativex” que contenía 2.7 mg de THC y 2.5 mg de CBD en cada spray por aplicación, la dosis máxima usada fue de 120 mg de Delta THC y 120 mg de Extracto de Canabidiol y el resto de pacientes placebo también en spray oro mucosa.

Como calificación del efecto analgésico fue utilizada la escala visual análoga, con resultado

en VAS de dolor así: Activo vs placebo: -11.44 vs -20.17, Diferencia de 8.73, con Intervalo de confianza 95 por ciento, -10.39, 27.84, Error estándar 9.4, P=0.360, lo cual hace pensar que el grupo activo es mejor que placebo, pero no hay reporte en otros registros de mejoría de la calificación del dolor. Ni otros registros de valoración o de análisis para dolor.

Los efectos adversos más frecuentes fueron mareo, alteraciones en la atención, cefalea, fatiga, somnolencia, desorientación, vértigo, náuseas, diarrea, ulceración de la boca, más frecuentes en el grupo con medicación activa, sin reportar el número de pacientes o porcentaje de los mismos en cada caso.

El estudio de Loder (15), es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, Con pacientes provenientes de Centros de EM, en el cual no hay reporte de datos demográficos, este estudio fue conducido por 24 semanas, con 138 pacientes los cuales fueron aleatorizados en activo con uso de combinación de Lofepamina, Vitamina B12, L-Fenilalanina vs Placebo, en cuanto al placebo fue dado por la administración de Vitamina B12, pero en la discusión se establece la posibilidad de un efecto terapéutico de la misma, por lo cual queda en duda, no se anota la aleatorización de los pacientes en cada caso. Se usó escala de Gulick -S para valoración de la mejoría de los síntomas, con los siguientes resultados en síntomas sensitivos: Activo 2.0 +/- 3.7, 22.7 por ciento, P=0.0002 vs Placebo 0.7 +/- 3.0, 8.4 por ciento, P=0.0998.

No hay reporte de totalidad de pacientes, ni efectos adversos.

El estudio de Kalman (10), es un estudio abierto, sin aleatorizar, ni doble ciego, controlado contra placebo. En el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de EM definida por los criterios de Poser, además de criterios para DC. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 38 a 79 años y promedio de edad de 55 años. El estudio fue conducido por 2 días, con 14 pacientes comparados con dosis de Morfina de 1 mg/Kg IV, con dosis media de 0,67 mg/Kg vs Placebo, a los pacientes se le colocaban dos accesos venosos uno para morfina y otro solución salina como placebo, además de uso de dosis de Naloxona de 0.4 mg cada 20 minutos en caso de sobredosis de morfina.

La respuesta a la mejoría en cuanto a dolor se daba por al menos reducción del 50 por ciento de la intensidad de VAS en las valoraciones que se realizaban cada 10 minutos.

Fueron clasificados, los pacientes en opiodes respondedores y no respondedores, con resultados de 4 (29 por ciento) pacientes opiodes respondedores, los cuales tenían reducción del dolor de más del 50 por ciento con infusión de morfina con dosis media de la misma de 41 mg, y 10 pacientes opiodes no respondedores, los cuales experimentaron menos del 50 por ciento en reducción del dolor con infusión de morfina. Las concentraciones en plasma fueron de 103 a 260 ng/ml, para aliviar el DC.

De los efectos adversos reportados el más frecuente fue sedación, y posteriormente náuseas.

El estudio de Sakurai (12), es un estudio abierto, sin aleatorizar, ni doble ciego, controlado contra placebo, Con inclusión de pacientes con EM de acuerdo a los criterios de Poser, con duración de enfermedad de 3 meses a 24 años, con edad media de 43.3 +/- 11.4). Con uso de medicación activa como Lidocaína en ampollas para infusión intravenosa, con una dosis inicial de 6.0 a 8.8 mg/kg/h la cual fue administrada en 30 minutos, y dosis de mantenimiento 2.0 a 2.8 mg/kg/h. La mexiletina fue administrada en cápsulas de 100 mg, en dosis de 300 a 400 mg por día en 3 a 4 dosis divididas. En el estudio se incluyeron 30 pacientes en el estudio, y no se reportó la distribución de activos vs placebo.

Con medicación activa de Lidocaína en dosis de 6.0 a 8.8 mg/Kg/h por 30 minutos, y con dosis de mantenimiento de 2.0 a 2.8 mg/Kg/h y Mexiletina por vía oral de 300 a 400 mg/día en dosis divididas, se obtuvieron reportes de efecto completo 100 por ciento para ambas medicaciones en Convulsiones Tónicas dolorosas para 10 pacientes.

Con uso de Lidocaína se evaluó además la efectividad analgésica en síntomas como Signo de Lhermitte con resultados así: 83 por ciento Efecto completo, 17 por ciento Efecto moderado. Con uso de Mexiletina en cuanto a efectividad analgésica en síntoma como Signo de Lhermitte: Efecto moderado 8 por ciento, Efecto limitado 8 por ciento, Sin efecto 83 por ciento para 12 pacientes.

Finalmente en síntoma como dolor paroxístico (Prurito), con mexiletina Efecto completo 100 por ciento. Y en síntoma como Dolor Paroxístico (Prurito) efecto completo 100 por ciento con uso de Lidocaína en 7 pacientes.

No reportan efectos adversos, ni la distribución de pacientes en el brazo de placebo.

Después de revisar y analizar los estudios incluidos se considera que hay gran heterogeneidad entre ellos, confirmado por la prueba de Dersimonian y Laird's; asimismo, aunque los estudios son tan heterogéneos (Tabla 1), se podría considerar algún efecto benéfico en los estudios con medicación Activa con extracto de Cannabis, dado la gráfica de influencia (Tabla 2) y en el gráfico de Forest Plot (Tablas 3 y 4).

Sin embargo los estudios restantes, no tienen estudios paralelos, con las mismas medicaciones por lo cual no se puede llegar a dar resultados confiables de ellos.

Los resultados obtenidos no son significativos, como se demuestra a continuación:

Estudio de Zacijek RR: 3,1918 IC(95%, 1,0264 - 9,9253)

Estudio de Rog RR: 3,2670 IC(95%, 1,3366 - 7,9853)

TABLA 1. HETEROGENEIDAD.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
10,0816	2	0,0065
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios		0,0980
Varianza intra-estudios	0,0145	
Coefficiente RI	0,7432	
<small>(Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)</small>		
Chf. variación entre estudios		1,6448

TABLA 2: GRÁFICO DE INFLUENCIA.

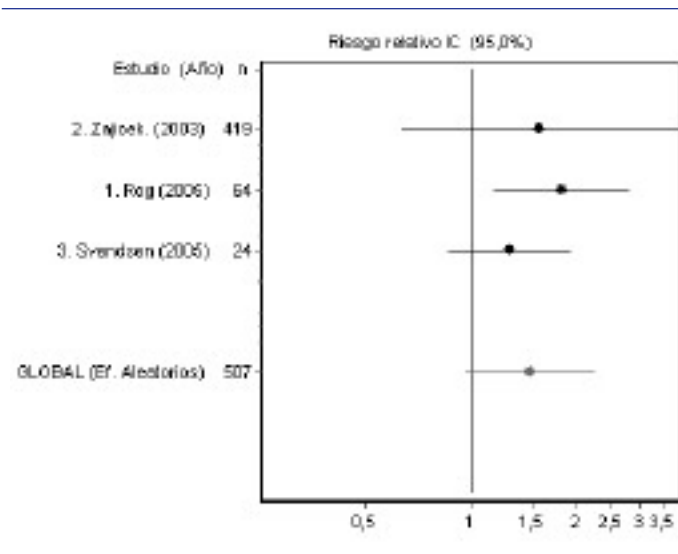
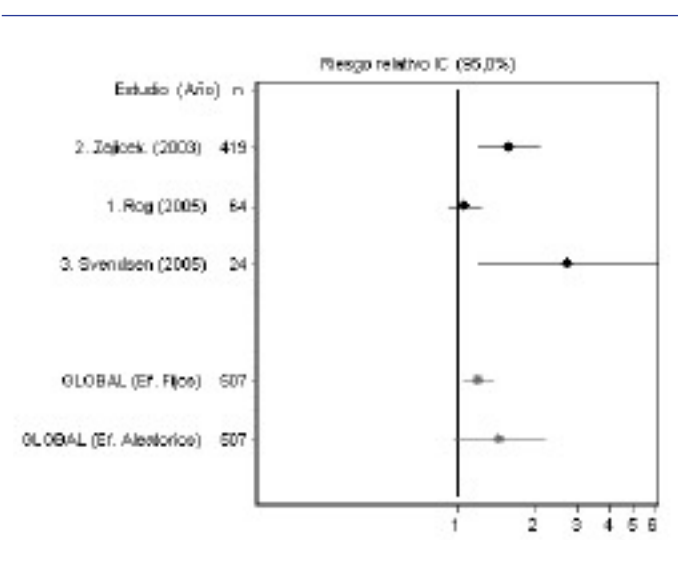


TABLA 3. FOREST PLOT (INCLUYENDO LOS ESTUDIOS DE CANNABINOIDES).



Estudio de Svendsen RR: 1,7786 IC(95%, 0,9988 - 3,1669)

Estudio de Kalman RR: 1,8425 IC(95%, 1,0732 - 3,1633)

Estudio de Sakurai RR: 1,5532 IC(95%, 1,0143 - 2,3786)

Por lo anterior obtenido no se presenta una síntesis o metaanálisis de los resultados debido a

la gran heterogeneidad y no significancia de las medidas de resultados entre los ensayos y a la insuficiencia de datos tales como información acerca de distribución, medidas de efectividad y reporte de efectos adversos.

DISCUSIÓN

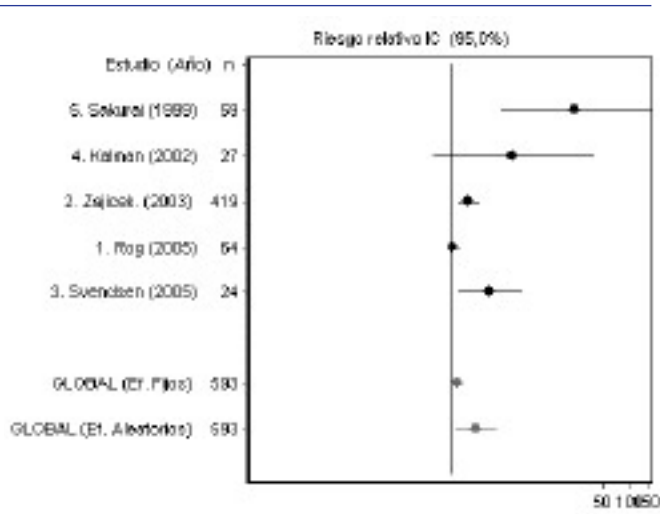
En general, la calidad metodológica de los estudios considerados es pobre. Los datos y métodos informados en los trabajos no fueron descritos por los autores con suficientes detalles. Los resultados de muchas medidas de efectividad consideradas fueron informados en forma incompleta o de formas diferentes, de tal manera que no fue posible comparar el efecto del tratamiento.

Sin embargo en los estudios con cannabinoides, se observa que es mejor que el placebo y que, en cuanto a la relevancia clínica, el impacto en el funcionamiento del paciente y en su calidad de vida relacionada con la salud tiene un efecto benéfico.

La efectividad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor en Esclerosis Múltiple varía, de acuerdo a otros estudios similares en donde se utiliza cannabinoides, no solamente como alivio del dolor en EM, sino en otro tipo de patologías crónicas.

El estudio de Notcutt y colaboradores (17), se comparan, tres extractos medicinales basados en cannabinoides CBMEs, en estados de dolor crónico, 16 pacientes con Esclerosis Múltiple, 6 pacientes con postlaminectomía, 2 pacientes con daño del cordón espinal, 2 pacientes con síndromes dolorosos regionales complejos, y otros ocho, fueron incluidos. Los CBMEs que contenían Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), muestran una importante disminución de la calificación en la escala visual análoga (VAS), para los dos síntomas más relevantes, que en el grupo de CBMEs sin THC o en placebo (los autores no mencionan esos síntomas). Estos síntomas relevantes fueron escogidos por cada paciente y no fueron consistentes dentro de un mismo grupo, los autores interpretaron

TABLA 4. FOREST PLOT (INCLUYENDO TODOS LOS ARTÍCULOS).



los resultados como alentadores para futuros estudios.

Otro estudio de Wade y colaboradores (18) es un estudio placebo controlado y doble ciego con 24 pacientes, 18 pacientes con Esclerosis Múltiple, 4 pacientes con daño de la médula espinal, un paciente con daño del plexo braquial y un paciente con amputación de una extremidad debida a Neurofibromatosis, demuestra un efecto significativo de cannabinoides exógenos en el VAS para dolor.

Dos estudios controlados, con grupo paralelo, el de Killestein y colaboradores 19, con gran número de pacientes y el de Greenberg y colaboradores 20, no mostraron beneficios significativos en algunas escalas seleccionadas como VAS y Ashworth.

En estudio de Consroe y colaboradores 21, que consistía en llenar un cuestionario revisado, se aplicó en 255 pacientes en UK en quienes tenían EM y fumaban marihuana para alivio de los síntomas. La tasa de respuesta fue de 57 por ciento y el número total de cuestionarios usados fue 112 de 255 enviados. Cerca del 70 por ciento de los que respondieron indicaron que los síntomas de espasticidad, dolor, temblor y alteraciones emocionales mejoraron con la terapia de marihuana. Los autores reportan en un estudio previo, a la realización del cuestionario que en 65 los pacientes con EM y DC tenían efectos benéficos con el uso de placebo.

El DC en los pacientes con Esclerosis Múltiple, puede ser debido a diferentes mecanismos fisiopatológicos. Esto exige generar futuras investigaciones dirigidas a la búsqueda de agonistas de receptores de acuerdo con mecanismos de acción específicos, con mayor eficacia y seguridad y disminución de eventos adversos.

Debido a la no existencia en la literatura de estudios con los que se pueda comparar las terapias farmacológicas como las mencionadas anteriormente a excepción de los cannabinoides, la relevancia clínica, el impacto en el funcionamiento del paciente y en su calidad de vida relacionada con la salud continúa siendo incierto.

CONCLUSIONES

IMPLICACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se necesitan más estudios clínicos basados en la evidencia, donde arrojen mejores resultados de los tratamientos farmacológicos o no farmacológicos, con gran eficacia y efectividad y con menos efectos adversos, que evite el abandono de los tratamientos por parte de los pacientes. Y que garanticen una mejor calidad de vida y desempeño de sus actividades de la vida cotidiana.

Debido a la pobre calidad metodológica y a la limitada relevancia clínica de los hallazgos, no se pueden realizar recomendaciones directas para la práctica. En general no existe evidencia que apoye el uso de ciertas terapias farmacológicas en el tratamiento de dolor central en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Aunque la evidencia que cannabis y cannabinoides individuales son efectivos en el manejo del dolor, no son conclusivos, esto es suficiente para ordenar ensayos clínicos con cannabinoides que puedan proveer mayor información clínica, acerca de la eficacia y de la presentación de efectos adversos.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

La insuficiente calidad de los estudios disponibles justifica investigación adicional. Los ensayos

sobre intervención con terapias Farmacológicas (Cannabinoides, Morfina, Lidocaína, Mexiletina, combinación de lofepramina Vitamina B12, L-fenilalanina) u otra intervención sin duda requiere tamaños de muestras adecuados, diseños aleatorios controlados con grupos paralelos y también medidas de resultado clínicamente pertinentes, confiables, y sensibles.

Además los ensayos futuros deben seguir pautas específicas con respecto a los criterios de inclusión y al control de cointervenciones y comorbilidad, y deben cumplir con pautas publicadas internacionalmente para el informe de ensayos. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados y bien diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de las distintas terapias farmacológicas para el tratamiento del dolor central en pacientes con EM.

Se necesita más investigación sobre el efecto de las terapias Farmacológicas (Cannabinoides, Morfina, Lidocaína, Mexiletina, combinación de lofepramina Vitamina B12, L-fenilalanina) para el tratamiento del dolor central en pacientes con Esclerosis Múltiple.

La EM es una enfermedad discapacitante y crónica, que afecta a personas jóvenes y de mediana edad, con presentación de uno de los síntomas más frecuente y discapacitante que es el dolor. Se han utilizado distintas herramientas para evaluar la efectividad analgésica, y tratamiento farmacológico y no farmacológico para mejorarlo. Esta revisión encontró que en general de las terapias farmacológicas revisadas, los cannabinoides fueron bien tolerados y su eficacia en el manejo de dolor ha sido documentada pobremente por lo tanto se necesita más investigación.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno

REFERENCIAS

1. Neumann H, Cavalie A, Jenne DE, Wekerle H. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995; 269:549-552.
2. Maehler J, Schroder HD, Klareskog L, Olsson T, Kristensson K. Axotomy induces MHC class I antigen expression on rat nerve cells. *Neurosci Lett* 1988; 92:8-13.
3. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. En: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of Clinical Neurology, vol 3 (Elsevier: Amsterdam 1985) 259-28.
4. Sadovnick Ad, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20:17-29.
5. Zilber N, Kahana E. Pitfalls in multiple sclerosis Epidemiology. En: Frontiers in Multiple Sclerosis. Clinical research and therapy. Edited O.Abramsky, H Ovadia. (Martin Dunitz 1997):22-28.
6. Oesterberg A, Boivie J, Thuomas K. Central Pain in Multiple Sclerosis, prevalence and clinical characteristics, *European Journal of Pain* 2005;9;05 531-542.
7. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain Syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1830 - 34.
8. Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984, 41: 1270 -72.
9. Shrager P, Novakovic SD. Control of myelination, axonal growth, and synapse formation in spinal cord explants by ion channels and electrical activity. *Brain Res Dev Brain Res* 1995; 88:68-78.
10. Kalman S, et al. Morphine responsiveness in a group of well? defined multiple sclerosis patients: A Study with i.v. Morphine. *European of Journal of Pain* 2002; 6:69 -80.
11. Wade D, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Does Cannabis ? based extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo controlled study on 160 patients, *Multiple Sclerosis*; 2004; 10: 434 - 441.
12. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *Journal of Neurological Sciences* 1999; 162 - 168.
13. Rog D, et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812 - 819.
14. Svendsen K, Jensen T, Bach F. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. *British Medical Journal* 2004;329: 253.
15. Loder, et al. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L phenylalanine and vitamin b12: mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic systems. *Medical Hypotheses* 2002; 59: 594 - 602.
16. Zacijek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS Study): multicentre randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517 - 1526.
17. Notcutt W, Price M, Miller R, et al. Initial experiences with medical extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 ?n de 1? studies. *Anaesthesia* 2004; 59: 440-452.
18. Wade DT, Robson P, House H, et al. A preliminary controlled study to determine wether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 21-29.
19. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, et al. Safety, tolerability and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58: 1404-1407.
20. Greenberg HS, Werness SA, Pugh JE, et al. Short-terms effects of marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clinical Pharmacological and therapeutics* 1994; 55: 324-328.
21. Consroe P, Musty R, Rein J, et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38: 44-8.

ANEXO. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS.

Medicación	Criterio de EM	Prmer	Escala	Tratamiento	Placebo	Duración	Edad Promedio	Año
CBM (THC y Cannabidiol)	Poser	Rog	NPS-11 (media) NRS-11 (media)	31.9, Dif -6.58 (p:0.044) 3.85 Dif -1.25 (p: 0.05)	37.9 4.96	5 semanas	49.2	2005
Lofrepamina, Vit B12, L-fenilalanina	Centros de EM	Loder	Gulick-S	2.0+-3.7 22.7%	1.7+-3.0 8.4%	24 semanas	NO	2002
Dronabinol delta 9 THC	Poser	Svendssen	NRS-11 (media) Alivio (NRS) Reducción: 50%.	Inicial: -1.0 Final: -1.5 Inicial: 3.0 Final: 4.0 Inicial: 5 Final: 6	Inicial: 0 Final: 0 Inicial: 0 Final:0.5 Inicial: 1 Final: 3	3 Semanas	50	2005
CBME (THC y Cannabidiol)	Centros de EM	Wade	Asworth VAS Dolor	-0.37 -11.44 dif.:8.73	-0.5 -20.17	10 semanas	50.7	2004
Delta THC		Zacijek	Asworth	4.4	1.2	15 Semanas	50.2	2003
Bloqueadores de canales de sodio (Lidocaina y mexiletina)	Poser	Sakurai	VAS	SI	NO	1 día	43.3	1999
Morfina IV	Poser	Kalman	VAS más del 50% (Media)	41 (4 de 14) 45 (10de14)	O O	2 días	55	2002