

SEIC



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (julio-septiembre/2005; número: 10)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente.
2. Saludo de los co-autores de este boletín.
3. "Estudios clínicos con cannabis y cannabinoides recientemente completados o en realización" (artículo de Franjo Grotenhermen)
4. Premio de la Reunión de la SEIC 2004:
"El sistema endocannabinoide como posible blanco terapéutico de las adicciones" (artículo de Victoria Mendizábal)
5. Asuntos diversos
6. Noticias
7. Agenda
8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Como ya se os informó en el boletín anterior, el 29 y 30 de Abril tuvo lugar en Italia la Segunda Reunión Europea de Investigación sobre los Cannabinoides. La idea que llevó a la SEIC, hace ya tres años, a la organización de este tipo de eventos fue intentar conseguir una mayor interrelación entre los grupos europeos, cosa que parece que estamos consiguiendo, dado que está confirmada la celebración en el 2007 de la tercera reunión en la Universidad de Nottingham. El que la Reunión Anual de la ICRS del 2006 tenga lugar en Hungría, es otro hecho importante en esa idea de la consolidación de las reuniones europeas.

Las últimas noticias que tenemos del Rectorado de la Universidad Complutense sobre la fecha de imposición del Doctorado Honoris Causa concedido al Dr. Mechoulam, indican que tendrá lugar el día de Santo Tomás de Aquino. Quizás sería interesante aprovechar su estancia en Madrid para organizar una reunión-homenaje a su figura. La Reunión de Barcelona de la SEIC puede ser una buena oportunidad para que os informemos sobre dicho homenaje, dado que para Noviembre ya conoceremos la fecha exacta.

En relación con la llamada que se os hizo en el último boletín sobre la conveniencia de que todo el mundo colabore con la sección técnica y aporte sugerencias para la creación de un foro telemático de discusión, he de recordaros que "todo el mundo" es "todo el mundo" y no solo los cuatro voluntarios de siempre. Frente a la idea neoliberal de que "el que más corra llegará antes", quiero contraponeros el proverbio chino de que "cuanto más y mejor nos ayudemos, antes y en mayor número llegaremos a la meta" (Confucio, capítulo XXVII, versículo XVI).

Un saludo. José A. Ramos.

2. Saludo de los co-autores de este boletín

Bueno, pues ya está aquí el nuevo boletín de la SEIC, que llega con dos semanas de retraso debido a una serie de desgracias informáticas (con ordenador estropeado inclusive), combinadas con un enlentecimiento del metabolismo basal de los co-autores del mismo (ya sabéis cómo es el verano...) por lo cual pedimos disculpas de antemano.

Como podréis observar es un poco más corto que los demás, en parte porque hemos encontrado pocas citas de congresos relacionados directamente con el cannabis (una vez concluida la reunión anual de ICRS y a la espera de la de Leiden (IACM) y nuestra ansiada reunión de Barcelona) y por el pequeño que no pobre número de trabajos de miembros de la SEIC (ya sabéis, en verano, todos descansamos, hasta los revisores).

Pero el Boletín no desmerece ya que podréis encontrar una excelente puesta al día en cuanto a estudios de eficacia de los cannabinoides en humanos, llevada a cabo por Franjo Grotenhermen. Este señor, aparte de una excelente persona, es el editor de la revista Journal on Cannabis Therapeutics, responsable del boletín quincenal de la IACM sobre noticias

relacionadas con el cannabis, tanto desde el punto de vista científico, como legal y que amablemente traduce al castellano nuestro colega Ricardo Navarrete. Su curriculum es demasiado amplio para ser aquí expuesto pero es uno de los mayores expertos en usos terapéuticos de los cannabinoides.

Aparte de esto, podréis encontrar uno de los trabajos premiados en la última reunión de Sevilla, en concreto "EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE COMO POSIBLE BLANCO TERAPÉUTICO DE LAS ADICCIONES", de nuestra colega, la guapísima Victoria Mendizábal.

Todo ello sin olvidar el amable saludo de nuestro presidente y mentor, así que esperamos que disfrutéis de este boletín y que sepáis disculpar la tardanza y posibles defectos (secundarios) cometidos por un par de novatos en esto de la edición.

¡Nos vemos en Barcelona! (O en Leiden para los más cosmopolitas)

Hasta entonces....¡ Que la diosa Sativa os proteja !

Luis Núñez y Javier Pedraza

3. "Estudios clínicos con cannabis y cannabinoides recientemente completados o en realización" (Franjo Grotenhermen)

Las propiedades terapéuticas del cannabis han recobrado interés en los últimos años. Son varios los estudios clínicos que se han completado o están llevándose a cabo en la actualidad en Europa y los Estados Unidos.

GRUPOS DE INVESTIGADORES Y PATROCINADORES

GW Pharmaceuticals, Reino Unido

GW Pharmaceuticals tiene la licencia del "Home Office" del Reino Unido para la elaboración de medicamentos basados en el

cannabis, incluido el Sativex®. Se trata de un extracto líquido de cannabis en forma de nebulizador de absorción oral y aplicación sublingual. Desde el 20 de junio el Sativex® está disponible en Canadá bajo prescripción médica para el tratamiento de la neuralgia en la esclerosis múltiple en adultos. En Canadá lo distribuye Bayer Health Care. El precio del Sativex por frasco es de 124'95 dólares canadienses (unos 83 Euros o 101 dólares americanos), con un contenido de aproximadamente 51 pulsaciones cada uno. Los componentes activos del Sativex son THC y cannabidiol (CBD) en proporción de 2'7 mg: 2'5 mg respectivamente por nebulización. GW investiga un amplio espectro de situaciones clínicas que incluyen las neuralgias, la esclerosis múltiple, el dolor oncológico, la artritis reumatoidea, la enfermedad de Crohn, el estímulo del apetito, la adicción a opiáceos y la neuropatía diabética.

Center for Medicinal Cannabis Research (CMCR), Universidad de California

El "Center for Medicinal Cannabis Research" (CMCR), que depende de la Universidad de California, fue fundado en 2000 con la finalidad de coordinar estudios científicos rigurosos que valorasen la seguridad y eficacia del cannabis y sus componentes para uso terapéutico. La financiación del CMCR es el resultado de una propuesta (la SB 847), que fue aceptada por el poder legislativo del estado de California y ratificada como ley por el gobernador Davis Gris. La propuesta exige un programa con evaluación de los objetivos a los tres años, con el nivel de calidad de investigación médica lo suficientemente alto que "aumentará el conocimiento de la eficacia y los efectos adversos de la marihuana como agente farmacológico". Los investigadores enfocan su trabajo en el

potencial beneficio terapéutico del cannabis para las enfermedades y síntomas que especifica la "National Academy of Sciences", en su informe "Institute of Medicine Report" (1999), y en el "Workshop on the Medical Utility of Marijuana", del "National Institutes of Health" (1997), entre ellas la pérdida severa de apetito, de peso, y la caquexia por infección VIH y otras situaciones clínicas, el dolor crónico, en concreto para la neuralgia, las náuseas y vómitos severos asociados con el cáncer y su tratamiento, o la espasticidad muscular severa en el curso de enfermedades tales como la esclerosis múltiple. Se puede obtener alguna información de los protocolos de investigación en su web:

<http://www.cmcr.ucsd.edu>

Institute for Clinical Research, Berlin

En 1994 fue creada la organización sin ánimo de lucro 'Society of Oncological and Immunological Research' que posteriormente en 2003 pasó a denominarse 'Society for Clinical Research'. Tiene su base en el "Institute for Clinical Research", centro que pretende crear puentes entre la medicina científica clásica y la complementaria, mediante la realización, coordinación y evaluación de estudios clínicos controlados. El instituto planea, coordina y financia estudios en universidades y otros centros médicos de Alemania y de otros países. Dos de los objetivos principales de investigación son el cannabis y el preparado de muérdago Iscador®. La investigación clínica con cannabis (utilizando el Cannador®) se ha llevado a cabo, o se lleva en la actualidad, en pacientes con cáncer en estadio avanzado, dolor crónico, esclerosis múltiple, y enfermedad de Crohn. El Cannador® es un extracto en cápsulas que

contiene 2'5 mg de THC y unos 1'25 mg de cannabidiol (CBD).

Unimed Pharmaceuticals - Solvay Pharmaceuticals

Desde 2001 Unimed Pharmaceuticals, Inc. es el único responsable de la fabricación de las cápsulas de Marinol. El Marinol® es la única forma aprobada de THC sintético. El Marinol fue aprobado en 1985 y comercializado en 1987 para el tratamiento de los vómitos y náuseas inducidas por la quimioterapia contra el cáncer. En 1992 fue aceptado para el tratamiento de la pérdida de apetito en pacientes con SIDA. Unimed Pharmaceuticals, Inc., con sede en Chicago, tiene una filial independiente en el área de Illinois que es subsidiaria de Solvay Pharmaceuticals. Dicha compañía, con oficina central en Marietta, Georgia, pertenece al grupo de compañías químicas y farmacéuticas mundial denominado Solvay Group con sede en Bruselas, Bélgica. El Marinol ha sido estudiado recientemente, o está en estudio en la actualidad, para el tratamiento de la espasticidad de la esclerosis múltiple, la neuralgia, la alteración del comportamiento en el Alzheimer, y las náuseas y vómitos de la quimioterapia del cáncer.

Medical Research Council (R.U.)

El "Medical Research Council" (MRC) del Reino Unido fue fundado en diciembre de 1999 con el propósito de financiar ensayos sobre los beneficios terapéuticos del cannabis y el THC (dronabinol) en pacientes con esclerosis múltiple. Concedió una beca de 950.000 libras (unos 1'4 millones Euros) a J. Zajicek de la "Peninsula Medical School" y el "Derriford Hospital", para un estudio de 15 semanas de duración. Este ensayo corto fue seguido por uno más largo

de un año de duración. Actualmente se lleva a cabo uno de tres años con THC para la esclerosis múltiple. En los trabajos se ha utilizado Cannador® y Marinol® suministrados por el "Institute for Clinical Research" y por "Solvay Pharmaceuticals", respectivamente. Son los ensayos realizados hasta ahora más grandes con cannabis y cannabinoides en la esclerosis múltiple.

Health Canada

En 2000, el Ministerio canadiense de Sanidad ("Health Canadá") firmó un contrato con "Prairie Plant Systems" para que elaborase un derivado de cannabis, con suficiente grado de calidad y estandarización, para su utilización en estudios clínicos y distribución a pacientes con permiso legal para consumir cannabis por motivos médicos. El cannabis se cultiva bajo tierra en una zona abandonada de una mina de cobre al norte de Manitoba. "Health Canadá" financia también investigaciones clínicas sobre el uso médico del cannabis fumado.

Unión Europea

La Unión Europea creó un proyecto de investigación internacional, que financia con 1'5 millones de Euros, sobre la eficacia del cannabis en la migraña y la artritis reumatoidea. Participan laboratorios universitarios y compañías farmacéuticas del Reino Unido, Alemania, España, Holanda, Italia, Suiza y Finlandia, entre ellos las universidades de Londres, Córdoba, Novara, Freiburg y Berne, así como la Dutch Organisation for Applied Scientific Research (TNO), la Office for Medicinal Cannabis dependiente del ministerio de Sanidad holandés, y las compañías Cerebricon, VivaCell Biotechnology y

William Rescatan & Son. El proyecto está coordinado por el Dr. Michael Heinrich, profesor de la Facultad de Farmacia de Londres.

Universidades y otros grupos

Se están llevando a cabo investigaciones en varias universidades y hospitales, entre ellos la Universidad de Colonia, la de Barcelona y la holandesa Organisation for Applied Scientific Research (TNO).

ACTIVIDADES Y CONDICIONES MÉDICAS EN INVESTIGACIÓN

La investigación se centra en la neuropatía, la espasticidad de la esclerosis múltiple y lesiones de médula espinal, y las náuseas, vómitos y pérdida de peso, pero también se estudia en otras muchas situaciones patológicas que van desde la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoidea y la migraña, hasta el glioblastoma multiforme.

Neuralgia

GW ha informado de resultados positivos de un ensayo clínico en Fase III con Sativex en 125 pacientes con neuralgia (por lesión del nervio) caracterizada por alodinia, un tipo especialmente severo dolor neurológico. El ensayo mostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo del dolor medida en una escala numérica, que era el objetivo principal del estudio. Además, se obtuvieron resultados satisfactorios en la mayoría de las demás mediciones que se realizaron y que incluían la alodinia, el índice de incapacidad por el dolor, la calidad del sueño, y la impresión global del paciente con el nuevo medicamento. Un estudio con 70 pacientes, con dolor y alteraciones en el sueño como consecuencia

de esclerosis múltiple y otras afectaciones del sistema nervioso central, confirmó que los que toman Sativex son capaces de obtener una mejora del dolor y de la calidad del sueño tomando apreciablemente menos cantidad de medicamentos analgésicos (Presentado por W. Notcutt en la Association of British Neurologists, 2004). GW ha dado también resultados positivos en dos estudios en Fase III para la neuralgia de la esclerosis múltiple así como para la lesión del plexo braquial (Berman et al. 2004). El estudio con 48 pacientes mostró que tanto el Sativex de GW como el THC mejoran de manera estadísticamente significativa el dolor y las alteraciones del sueño. Actualmente se encuentran en periodo de captación de pacientes para incluirlos en una siguiente Fase III del estudio, que incluirá 120 enfermos con neuralgia secundaria a lesión medular. Se esperan sus primeros resultados para el 2005.

Se ha llevado a cabo un estudio piloto abierto con 16 enfermos, con dolor persistente por neuropatía periférica por VIH a pesar de estar en tratamiento con opiáceos, en la Universidad de California en San Francisco. 10 de los 16 participantes experimentaron una reducción de más del 30% en el dolor después de siete días de tratamiento con cannabis fumado (Presentado por D. Abrams en el Congreso de la IACM, Colonia, en septiembre de 2003). En el Congreso de la IACM de septiembre de 2005 se presentarán los resultados de un ensayo actualmente en curso, de tipo controlado con placebo. Otros autores pertenecientes al CMCR realizan también ensayos clínicos con cannabis fumado para la neuropatía, sea por infección VIH o por otras causas (investigadores responsables: R. Ellis, D. Israelski, y B. Wilsey).

En el Danish Pain Research Center del Hospital Universitario de Aarhus de Dinamarca se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo con Marinol con 24 enfermos de esclerosis múltiple y neuralgia, a los que se les administró hasta un máximo de 10 mg diarios. La intensidad del dolor espontáneo disminuyó apreciablemente durante el tratamiento con dronabinol comparado con el placebo. El alivio era notablemente mayor durante la toma del dronabinol (Presentado por KB Svendsen en el Cuarto Congreso de la Federación Europea de IASP Chapters, Praga, septiembre de 2003).

Heath Canada financia un estudio dirigido por M. Ware en la Universidad de McGill de Montreal con cannabis fumado en 32 pacientes con neuralgia. Los participantes fumarán en pipa con cannabis de distinta potencia de manera aleatoria en sus domicilios e informarán posteriormente de los resultados, cuyos primeros datos se esperan para el 2005.

El Cannador es suministrado a pacientes con neuralgia postherpética en un estudio cruzado comparado con placebo en el Charité de Berlín (investigador principal: G. Ernst).

Dolor oncológico y otras situaciones dolorosas

GW ha informado de resultados positivos en un ensayo en Fase III con 177 pacientes con cáncer terminal con dolor no controlado correctamente con potentes analgésicos opiáceos (como la morfina). El Sativex fue notablemente mejor que el placebo para aliviar el dolor, el objetivo final del trabajo. La mejoría conseguida al añadir el Sativex a los opiáceos y demás

analgésicos, tratamientos que los pacientes no abandonaron, era mayor que la conseguida con éstos sólo.

GW ha completado dos ensayos pilotos en Fase II para el dolor post-operatorio que ha mostrado resultados alentadores.

A. Holdcroft del Imperial College de Londres presentó los resultados de un estudio abierto con Cannador para el dolor post-operativo en 57 pacientes a dosis de 5, 10 y 15 mg de THC (Presentado en el Congreso de la IACM, Colonia, septiembre de 2003). El alivio del dolor y los efectos adversos fueron dosis-dependientes. Está diseñado un estudio de seguimiento controlado con placebo, pero no ha podido comenzar aun debido a carecer de financiación. En el Lukas Clinic de Arlesheim, Suiza, fue realizado otro estudio abierto con Cannador con 40 pacientes terminales de cáncer. 24 notaron aumento del apetito, 20 alivio del dolor, y 9 mejoría de la náusea (Presentación por M. Schnelle en el Congreso de la IACM, Colonia, septiembre de 2003).

El CMCR de la Universidad de California planea ensayos clínicos con cannabis fumado en el dolor oncológico (investigadores: M. Wallace, D. Abrams). Los parámetros principales a medir en el estudio de M. Wallace "es el efecto de cannabis fumado en el dolor espontáneo, el humor, la función y la calidad de vida de pacientes con dolor oncológico severo y refractario a tratamiento".

Artritis reumatoide

GW ha completado un estudio con Sativex con 56 enfermos de artritis reumatoide. El Sativex se mostró eficaz para mejorar el dolor (tanto al movimiento como parado), la

calidad del sueño, y de las escalas DAS28, que son las más estandarizadas en la actualidad como fiables para la medición de la inflamación.

Un grupo de trabajo internacional, bajo la supervisión de M. Heinrich de la Facultad de Farmacia de Londres, investiga los efectos de tres variedades de cannabis para la artritis reumatoide y la migraña. Dos de ellas son las ya disponibles en las farmacias holandesas. En dos años piensan desarrollar un extracto de cannabis con el que trabajar y que pondrán a disposición de investigadores que quieran realizar estudios clínicos.

Esclerosis múltiple

El grupo de Zajicek ya ha publicado los resultados de su ensayo de 15 semanas de duración con THC y extracto de cannabis en cápsula con 657 enfermos de esclerosis múltiple, de los cuales fueron seleccionados para el análisis estadístico 630 (Zajicek et al. 2003), así como los resultados preliminares de una evaluación un año después a casi 500 de ellos (Zajicek 2004). En el estudio corto no había evidencia objetiva de que el cannabis aliviase la espasticidad según la Escala de Ashworth, aunque los pacientes afirmaron que les mejoraba el dolor y la rigidez. La motilidad también se vio mejorada. En el estudio posterior más largo el THC, pero no el cannabis, mostró reducción significativa de la espasticidad según la Escala de Ashworth. Los autores concluyen afirmando: "los resultados iniciales sugieren que puede que haya más beneficio a largo plazo del que nos encontramos en la primera parte del estudio".

Actualmente se lleva a cabo un ensayo de tres años de duración con THC. El MRC ha

concedido 2 millones de libras inglesas (unos 3 millones de euros) para financiar un estudio sobre el uso de los cannabinoides en enfermedades inflamatorias cerebrales progresivas (el estudio CUPID, Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory Brain Disease) que está dirigido por el Dr. John Zajicek en colaboración con el Dr. Alan Thompson, profesor del National Hospital for Neurology and Neurosurgery y del Institute of Neurology de la University College de Londres. El estudio CUPID, que debe empezar a finales de 2005, incluirá a 500 pacientes con esclerosis múltiple progresiva de distintos centros de neurología de todo el R.U.

GW ha informado de resultados positivos en el mayor ensayo realizado hasta hoy en la esclerosis múltiple, un estudio en Fase III con 189 pacientes con espasticidad, donde el Sativex se mostró más eficaz que el placebo para mejorarla (Presentado por C. Collin en el MS Trust, noviembre de 2004). Un ensayo previo con 160 pacientes con ésta enfermedad mostró mejora estadísticamente significativa en la espasticidad y la calidad del sueño (Wade et al. 2004). En un estudio en Fase III con 66 paciente con neuralgia central por esclerosis múltiple se constató una mejoría significativa del dolor así como en los trastornos del sueño (Presentado por D. Rog en el ECTRIMS, septiembre de 2003, Milán). Un estudio abierto en Fase II con 21 paciente con disfunción vesical secundaria a esclerosis múltiple mostró mejora en la urgencia urinaria, el número y volumen de los episodios de incontinencia, la frecuencia urinaria y la nicturia (Brady et al. 2004). Además de estos ensayos clínicos cortos, se tienen datos de los efectos a largo plazo del Sativex en la esclerosis múltiple (Presentado por M. Serpell en el EFNS, septiembre de 2004).

Muestran que el Sativex a largo plazo es bien tolerado y mantiene su eficacia en el alivio sintomático.

Actualmente se realiza un estudio en Fase III con Sativex para la disfunción vesical en 130 enfermos de esclerosis múltiple. Se esperan sus primeros resultados para el 2005.

Un estudio realizado por Vaney et al. (2004) en Suiza con Cannador en 57 pacientes, los cuales recibieron dosis entre 15 y 30 mg de THC al día, mostró una reducción de la frecuencia de los espasmos y mejoría de la motilidad en 37 de los que recibieron al menos el 90% de la dosis máxima.

El CMCR realiza varios ensayos sobre la eficacia del THC oral y el cannabis fumado en la espasticidad y los temblores de la esclerosis múltiple (investigadores principales: M. Agius, J. Corey-Bloom)

Enfermedad de Alzheimer

En 1997 un primer estudio controlado con placebo realizado en pacientes con Alzheimer por el equipo de Volicer mostró que el THC no solo incrementa el apetito sino que también reduce la agitación. Dos estudios abiertos presentados en 2003 confirmaron que el THC reduce la agitación en enfermos con ésta patología (Presentado por S Patel en el Undécimo Congreso Internacional del IPA, agosto del 2003 en Chicago; Presentado por JS Ross en la Trigésimocuarta Reunión Anual de la American Society of Consultant Pharmacists, noviembre del 2003).

Esta es una de las líneas principales de investigación de Solvay Pharmaceuticals.

Nausea y vómitos

La investigación actual de la eficacia de los cannabinoides contra las náusea y vómitos se centra en las inducidas por la quimioterapia de forma tardía. En mayo de 2005 se presentó en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology en Orlando, EEUU, los resultados de un estudio realizado entre otros por investigadores del Bethesda Memorial Hospital de Boynton Beach, Florida, del Compassionate Cancer Care de Fountain Valley, California, y de la Duke University Medical Center de Durham, Carolina del Norte. El estudio, en el que participaron 64 individuos, sugiere que dosis pequeñas de THC añadidas a la terapia estandar mejoran, no solo las náuseas y los vómitos agudos del día de la quimioterapia, sino también los presentados de forma tardía.

El CMCR realiza también ensayos clínicos con cannabis fumados y Marinol para ésta indicación (investigador principal: S. Dibble).

En marzo de 2005 K. C. Bergmann, responsable de la Clinic for Allergies and Asthma de Bad Lippspringe (Alemania), presentó un estudio clínico abierto con 18 pacientes en el que el THC mejoró el apetito y el bienestar, dando como resultado un aumento de peso.

Otro estudio clínico con un extracto estandarizado de cannabis para las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia está a punto de comenzar en el Hospital Universitario de Barcelona (investigadora principal: M. Durán). Serán incluidos 60 pacientes con náuseas y/o vómitos inducidos tras un primer ciclo de quimioterapia moderadamente emetógena y refractarios a tratamiento. El estudio se

realizará desde la consulta externa del hospital, por lo que los pacientes tomarán el tratamiento en sus domicilios.

Otras patologías

Actualmente hay en curso estudios de GW Pharmaceuticals en la enfermedad de Crohn, la neuropatía diabética, la desintoxicación de opiáceos, y el estímulo del apetito.

La investigación de los cannabinoides en la extinción del temor se realiza en las universidades de California (investigador principal: M. Barad) y Jerusalén (investigador principal: R. Mechoulam). Se administrará THC a 15 soldados israelitas para el tratamiento del estrés post-traumático. El estudio de EE.UU. incluye tanto investigaciones clínicas como pre-clínica.

En enero de 2005 comenzó un estudio clínico sobre la eficacia de un extracto de cannabis (el Cannador) en la enfermedad de Crohn en la Universidad de Munich (investigadores principales: M. Storr y T. Ochsenskuehn). Han sido incluidos pacientes con enfermedad de Crohn crónica e intermitente tras presentar una recaída.

El uso médico del cannabis para la migraña lo investiga un grupo europeo internacional (investigador principal: M. Heinrich).

El uso del cannabidiol (CBD) en la esquizofrenia lo estudia la Universidad de Colonia (investigador principal: M. Leweke).

Un grupo español realiza un ensayo en Fase I/II sobre los efectos del THC en el glioblastoma multiforme en el Hospital de La Laguna (Tenerife). El fármaco es administrado directamente por vía

endocraneal en el mismo tumor (investigador principal: L. González Feria).

R. Brenneisen de la Universidad de Bern realiza un estudio clínico con THC oral en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica con espasticidad.

Efectos secundarios

La detección de efectos secundarios se incluye, por lo general, como parte de todos los estudios clínicos. Algunas investigaciones se enfocan en concreto en los efectos indeseados, entre ellas las llevadas a cabo por el CMCR sobre las consecuencias del tratamiento repetido con cannabis sobre la capacidad para conducir vehículos (investigador principal: T. Marcotte) y el estudio canadiense COMPASS financiado por el Health Canada en colaboración con el Canadian Institutes of Health Research (investigador principal: M. Ware, www.gereq.net/compass). El estudio COMPASS (Cannabis for the management of pain: assessment of safety study) seguirá durante un año a 1400 pacientes con dolor crónico, de los que 350 utilizan cannabis como parte de su estrategia para su control. Empezó en diciembre de 2004 y en la actualidad siete Clínicas del Dolor de toda Canadá están reclutando enfermos para el mismo.

Administración del fármaco

Un campo importante en la investigación es la de las vías alternativas de administración. GW Pharmaceuticals ha desarrollado un nebulizador oral, Solvay informó de los resultados farmacocinéticos del THC administrado mediante inhalador a individuos sanos en la Reunión Anual de Miami en abril de 2004 de la American Academy of Neurology (AAN). Un grupo

suizo, bajo la supervisión de R. Brenneisen, comparó las propiedades farmacocinéticas del THC en sujetos sanos administrado vía pulmonar mediante un aerosol líquido e intravenoso. La biodisponibilidad media del THC inhalado fue del 29% (Naef et al. 2004).

Investigadores de la Universidad de Groningen, Holanda, han desarrollado una formulación seca de THC en polvo soluble con facilidad en agua. El THC está incorporado en una matriz de inulina, un azúcar del tipo de la fructosa (Van Drooge et al. 2004).

Dos grupos, de la Universidad de Leiden y de la de California, presentarán en el Congreso de 2005 de la IACM sus experiencias con la administración de THC y cannabis mediante un vaporizador (abstracts de Hazekamp et al. y de Abrams et al.). Según la información de su página web el CMCR (D. Abrams) quiere "comparar los niveles plasmáticos del delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), del cannabidiol, del cannabinol, y de sus metabolitos incluido el 11-OH-THC, en voluntarios sanos después que fumar un cigarro de marihuana con el 3'95% de THC (utilizando la técnica de inhalación de caladas denominada Foltin) en comparación a la administración, en el mismo individuo de la misma cantidad usada en el cigarro de marihuana, pero usando el vaporizador Volcano. Además de los niveles plasmáticos, compararemos también la concentración de THC durante un período de tiempo de 8 horas, el "colocón" subjetivo experimentado por los pacientes, y la evidencia clínica del efecto del cannabis evaluando la hiperemia conjuntival y la frecuencia cardíaca".

La transdérmica es otra vía de administración bajo estudio por varios grupos de investigación (Lodzki et al. 2003, Touitou et al. 2000, Stinchcomb et al. 2004).

BIBLIOGRAFÍA

- Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112(3):299-306.
- Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(4):425-33.
- Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily R, Touitou E. Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Control Release* 2003; 93(3): 377-87
- Naef M, Russmann S, Petersen-Felix S, Brenneisen R. Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *J Pharm Sci* 2004;93(5):1176-84.
- Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, Ramsey. Human skin permeation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and cannabinol. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(3):291-7.
- Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. Ethosomes - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin

- penetration properties. *J Control Release* 2000; 65(3): 403-18
- Van Drooge DJ, Hinrichs WL, Wegman KA, Visser MR, Eissens AC, Frijlink HW. Solid dispersions based on inulin for the stabilisation and formulation of delta 9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharm Sci* 2004;21(4):511-8.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004;10(4):417-24.
- Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004;10(4):434-41.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A, on behalf of the UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9385): 1517-1526.
- Zajicek J. The cannabinoids in MS study - final results from 12 months follow-up. *Mult.Scler* 2004; 10 (suppl 2): 115.
- Franjo Grotenhermen**

4. Premio de la reunión de la SEIC 2004

Como recordaréis, en la pasada reunión de la SEIC (Sevilla 2004) resultaron premiadas tres comunicaciones orales, que corrieron a cargo de Arkaitz Carracedo, Moisés García-Arencibia y Victoria Mendizábal. En el número anterior pudimos disfrutar del comentario de Moisés, y aquí presentamos el comentario elaborado por Victoria. En el próximo número del boletín, (y por pura matemática), esperamos contar con la participación de Arkaitz

El sistema endocannabinoide como posible blanco terapéutico de las adicciones

La administración compulsiva de drogas representa un serio problema de salud pública para el que no se han encontrado aún tratamientos farmacológicos uniformemente efectivos (NIDA, 1999). Si bien las sustancias de abuso producen sus efectos a través de acciones sobre varios receptores en el cerebro, se cree que sus efectos comunes sobre la actividad dopaminérgica mesolímbica o circuito del refuerzo son los principales responsables de sus propiedades adictivas (Koob, 1992; Wise, 2004). Desde hace algo más de dos

décadas, el sistema mesocorticolímbico, que proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens, corteza cerebral y amígdala, ha sido implicado en los efectos reforzantes de los psicoestimulantes y otras drogas de abuso así como en los efectos de refuerzos naturales como la comida (Wise, 2004).

Más recientemente, se ha visto que el sistema endocannabinoide podría constituir otro sustrato común en el desarrollo de las adicciones a muchas drogas de abuso. Así,

los antagonistas de receptores cannabinoides CB1, tales como el SR141716A (rimonabant), podrían ser útiles para el tratamiento de diferentes formas de adicción. Estudios realizados tanto en humanos como en animales parecen indicar que el rimonabant es capaz de reducir la conducta de auto-administración y la llamada "ansia" por la droga o *craving* inducido por varias drogas de abuso. Si bien los mecanismos involucrados en este efecto potencialmente beneficioso no han sido aún identificados, se ha sugerido que las propiedades anti-adictivas de los antagonistas cannabinoides podrían reflejar su interacción con endocannabinoides liberados en el ATV y la consecuente regulación de la actividad dopaminérgica en esta área (Lupica y Riegel, 2005). Pero, el papel de los receptores CB1 parece mucho más complejo que simplemente mediar los efectos reforzantes primarios de las drogas de abuso (Wise, 2004). Así, el rimonabant fue capaz de bloquear la auto-administración de nicotina, opioides o alcohol en animales de experimentación (Lupica y Riegel, 2005). Sin embargo, no se ha demostrado la participación del sistema endocannabinoide en el refuerzo agudo inducido por psicoestimulantes como la cocaína o la anfetamina (Le Foll y Goldberg, 2005; De Vries et al., 2001) mientras que se ha implicado en fenómenos de recaída al consumo de cocaína (De Vries y cols, 2001).

En estudios recientes de nuestro laboratorio, se empleó el paradigma de auto-administración endovenosa para evaluar el papel de los receptores cannabinoides CB1 en varios aspectos del refuerzo a cocaína, incluyendo la adquisición, el mantenimiento y la motivación para buscar la droga (Soria y cols, 2005). Para ello, se entrenaron

ratones deficientes en el receptor CB1 (KO) y sus correspondientes animales control (WT) en diferentes programas de auto-administración de cocaína. En los estudios de adquisición de la conducta de auto-administración se emplearon varias dosis de entrenamiento. Sólo un 25% de los animales KO contra un 75% de los WT adquirieron una respuesta operante confiable para auto-administrarse la dosis más efectiva de cocaína. Además, el número de sesiones que requirieron para alcanzar esta conducta fue mayor en el grupo KO. Cuando se evaluó la fuerza motivacional de la cocaína como reforzante en los animales que adquirieron esta conducta, el máximo esfuerzo para obtener una infusión de cocaína realizado por los animales KO fue significativamente menor comparado con el grupo WT. De acuerdo con estas observaciones, el bloqueo farmacológico de receptores CB1 con rimonabant produjo resultados similares en animales WT. Por otra parte, la curva dosis-respuesta de cocaína fue aplanada en el grupo KO, sugiriendo que las diferencias observadas entre los genotipos estaban relacionadas con cambios en la eficacia reforzante de la dosis de entrenamiento de cocaína. Sin embargo, cuando se evaluaron los efectos de la cocaína en la neurotransmisión dopaminérgica mediante la técnica de microdiálisis *in vivo*, se observó que la administración aguda de cocaína indujo incrementos similares en los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens de animales de ambos genotipos.

En resumen, nuestro trabajo demuestra claramente que los receptores cannabinoides CB1 son esenciales para la consolidación del refuerzo de la cocaína, a pesar de que no son requeridos para sus efectos agudos en la transmisión

dopaminérgica mesolímbica. Esto contrasta con lo observado para otras drogas de abuso como la nicotina, los opioides o el alcohol donde los CB1 parecen tener un papel importante en el refuerzo primario. Por lo tanto, si bien nuestros resultados avalan la posible utilidad de los antagonistas cannabinoides en el tratamiento de las adicciones, primero será necesario comprender más en profundidad el papel que los endocannabinoides tienen en la regulación de las vías involucradas en los distintos estadios del desarrollo de esta patología para diferentes drogas de abuso.

BIBLIOGRAFÍA

De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN. (2001). A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med.* 7:1151-4
Koob GF (1992) Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci.* 654:171-91.

Le Foll B, Goldberg SR (2005) Cannabinoid CB1 receptor antagonists as promising new

medications for drug dependence. *J Pharmacol Exp Ther.* 312:875-83.

Lupica CR, Riegel AC (2005) Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction *Neuropharmacology.* 48:1105-16

NIDA (1999) Epidemiologic trends in drug abuse, NIH Publication No. 00-4529. Washington: National Institute of Drug Abuse.

Soria G, Mendizábal V, Touriño C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O (2005). Lack of CB1 Cannabinoid Receptor Impairs Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology*, en prensa.

Wise RA (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci.* 5:483-94

Victoria Mendizábal

6. Asuntos diversos

RECUERDOS

"Recuerdo aquel documental sobre el cannabis que un amigo me dejó un día al salir de la facultad de medicina (en formato VHS ultramoderno, allá por el año 97), en el que aparecía una señora con glaucoma que aseguraba que aquella planta era lo único que le había hecho mantener la visión en su ojo derecho, el único aún funcional

Recuerdo la confusión que me produjo el hecho de saber que los Estados Unidos era el primer país donde el gobierno suministraba gratuitamente una sustancia ilegal con fines medicinales e incluso autorizando el autocultivo para ciertos pacientes, cuando por otro lado ese propio país había sido el que unos años atrás la prohibió, incluyéndola en la lista de sustancias psicoactivas ilegales sin ninguna utilidad terapéutica.....

Recuerdo la pasión que el estudio de esta planta me produjo, cambiando completamente mi patrón mental de : " Cannabis.....planta mala.....droga.....mata" por el de "Cannabis..... planta medicinal.....fármaco.....¿ cura ?"

Recuerdo a mi padre diciéndome que ya había encargado en la librería aquel libro que le pedí sobre cannabinoides, escasos meses después de su publicación, y también como me recordaba sutilmente que no me olvidara de que tenía otro tipo de libros que "devorar" si quería finalizar con éxito mi carrera.

Recuerdo el trabajo que presenté en la asignatura de Farmacología con unos compañeros (uno de ellos Paco, aquél del cassette VHS). Se titulaba "Aplicaciones terapéuticas del cannabis". Recuerdo muy bien la expectación que causó,..... aunque no recuerdo que ninguno de los profesores hiciera cualquier pregunta al término de la presentación, como era costumbre.

Recuerdo con tristeza todas las críticas que a partir de ahí recibí por muchos colegas, que me tachaban de fantasioso y provocador, y que no podían aceptar mis explicaciones por el mero hecho de encontrarse aún dentro del patrón: " Cannabis.....planta mala.....droga.....mata"

Recuerdo el primer e-mail que le escribí a nuestro colega Manuel Guzmán, ofreciéndome como colaborador en sus estudios, y como Manuel, muy sabiamente, y mimetizando la actitud de mi padre, me respondió: " Acaba primero la carrera y luego ya hablaremos".....¡ gracias Manuel !!

Recuerdo con alegría la noticia de la fundación de la SEIC (¡Viva, ya no estoy solo!), y como mis padres me decían que costearme los viajes y las estancias a los congresos me iba a ser complicado, aparte de robarme tiempo para..... muy bien, lo habéis adivinado.....ACABAR LA CARRERA

Recuerdo con miedo como mi cabeza procesaba información sobre el cannabis, ya no solo desde el punto de vista terapéutico, sino legal, político, botánico, sociocultural,.....y como aquello redujo mi rendimiento académico de manera tan peligrosa que tuve que tomar la decisión de apartarlo de mi vida hasta que volvieran condiciones más favorables.

Recuerdo con emoción mi primer contacto con los miembros de la SEIC, en la ciudad que vió nacer a mi querida madre, Sevilla. Recuerdo (por recientes) las fotos que me hice con Di Marzo y Guzmán, la comida con Navarrete o la presentación a la sociedad que me hizo Javier Ruiz, mi corta pero fructífera conversación con Marta Durán en el hall del hotel sobre el proyecto catalán, y mi frustración por haber sido tan tonto de no ir a la visita guiada, perdiendo mi oportunidad de salir en la "foto de grupo"

Recuerdo que durante las charlas de Sevilla me preguntaba cuál podría ser mi aportación a esta sociedad como médico, que no farmacólogo, como clínico, que no investigador de laboratorio, aún como residente de segundo año de medicina de familia.....
..... ¿ alguien me da una idea?"

Saludos a tod@s.

Javier Pedraza

7. Noticias

21/06/2005 (IACM news July 2005)

GW Pharmaceuticals anuncia la aprobación del Sativex en Reino Unido

La compañía británica GW Pharmaceuticals ha anunciado que ya ha conseguido en Reino Unido la aprobación del Sativex para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple. Su intención es lanzar el producto al mercado a finales de este año, o a inicios del próximo, en colaboración con Bayer HealthCare. La aceptación definitiva del medicamento en territorio europeo se convierte así en un hecho. Más información en: www.gwpharm.com

8. Agenda

CONGRESOS SOBRE CANNABINOIDES

- 6ª Reunión Anual de la SEIC
Barcelona, 25-27 de noviembre de 2005
Más información en <http://www.ucm.es/info/seic-web>
- 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine
IACM, Leiden, 9-10 de Septiembre de 2005
Más información en <http://www.cannabis-med.org>

OTROS CONGRESOS

- XXVII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología
Girona, 27-30 de Septiembre de 2005
Más información en <http://www.socesfar.com>
- XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
Zaragoza, 12-15 de Septiembre de 2005
Más información <http://sebbm.bq.ub.es>
- XI Congreso de la Sociedad Española de Neurociencias
Málaga, 15-18 de Septiembre de 2005
Más información <http://www.senc.es>

9. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles (Abril 2005-Julio 2005) (según datos extraídos de PubMed)

Aguado T, Monory K, Palazuelos J, Stella N, Cravatt B, Lutz B, Marsicano G, Kokaia Z, Guzman M, Galve-Roperh I. The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB J*. 2005.

Correa F, Mestre L, Molina-Holgado E, Arevalo-Martin A, Docagne F, Romero E, Molina-Holgado F, Borrell J, Guaza C. The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation. *Mini Rev Med Chem*. 2005 Jul;5(7):671-5.

Díaz-Laviada I, Ruiz-Llorente L. Signal transduction activated by cannabinoid receptors. *Mini Rev Med Chem*. 2005 Jul;5(7):619-30.

Ramos JA, Gonzalez S, Sagredo O, Gomez-Ruiz M, Fernández-Ruiz J. Therapeutic potential of the endocannabinoid system in the brain. *Mini Rev Med Chem*. 2005 Jul;5(7):609-17.

López-Rodríguez ML. Cannabinoids. *Mini Rev Med Chem*. 2005 Jul;5(7):607.

Montane E, Duran M, Capella D, Figueras A. Scientific drug information in newspapers: sensationalism and low quality. The example of therapeutic use of cannabinoids. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):475-477.

Pazos MR, Nunez E, Benito C, Tolon RM, Romero J. Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun;81(2):239-47.

Abalo R, Rivera AJ, Vera G, Suardiaz M, Martin MI. Evaluation of the effect of age on cannabinoid receptor functionality and expression in guinea-pig ileum longitudinal muscle-myenteric plexus preparations. *Neurosci Lett*. 2005 Jul 22-29;383(1-2):176-81.

Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun;81(2):331-42.

Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun;81(2):300-18.

Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2005 Jun-Jul;19(1-2):96-107.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	José Antonio Ramos (Universidad Complutense)
<u>Vicepresidente:</u>	Rafael Maldonado (Universidad Pompeu i Fabra)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón)
<u>Vocales:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC) Manuel Guzmán (Universidad Complutense) Miguel Navarro (Universidad Complutense) Angel Pazos (Universidad de Cantabria) Fernando Rodríguez de Fonseca (Hospital Carlos Haya)
<u>Secretario:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Ciudad Universitaria s/n, 28040-Madrid
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>