

Implicaciones Terapéuticas Presentes y Futuras de los Cannabinoides

Rafael MALDONADO

**Laboratorio de Neurofarmacología
Universitat Pompeu Fabra
Barcelona**

Fitocannabinoides: presentes de manera natural en las preparaciones de *Cannabis sativa*



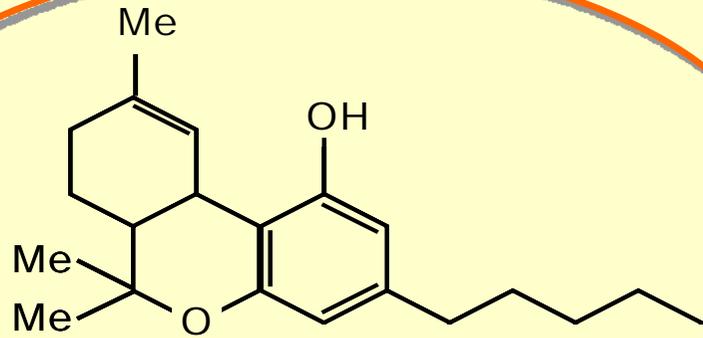
Δ^9 -THC (Gaoni & Mechoulam, 1964)

+

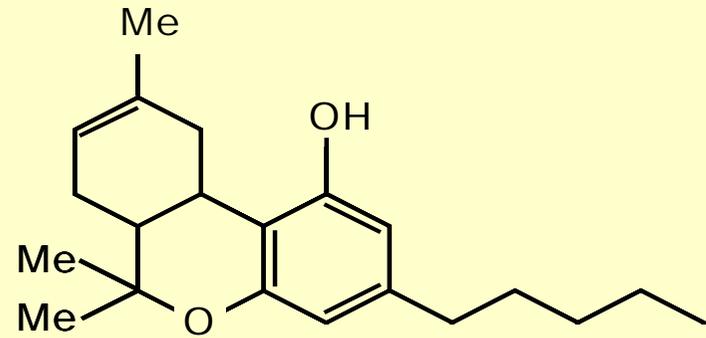
Más de **60** Compuestos Activos

Los fitocannabinoides son insolubles en agua y solubles en lípidos alcohol y otros solventes orgánicos

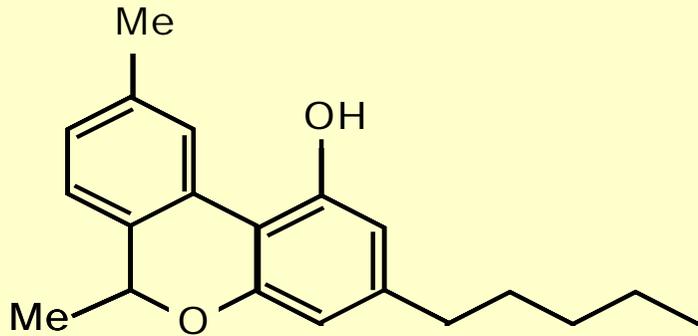
Fitocannabinoides



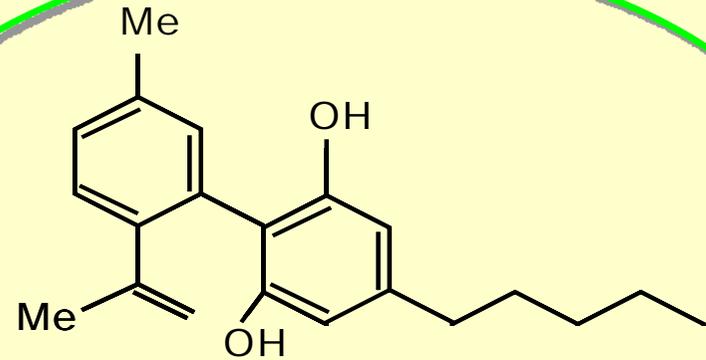
Δ^9 -THC



Δ^8 -THC



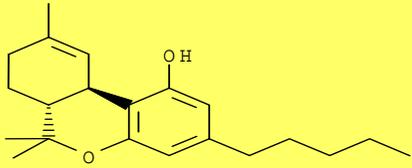
Cannabinol



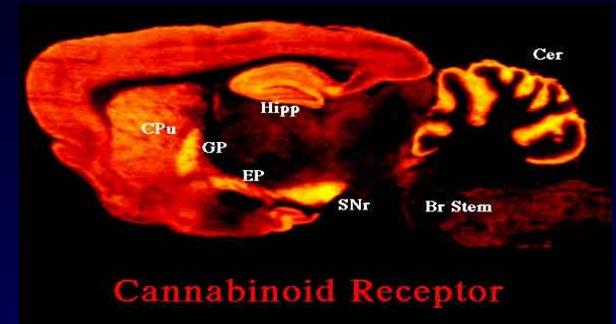
Cannabidiol

Receptores Cannabinoideos

1964

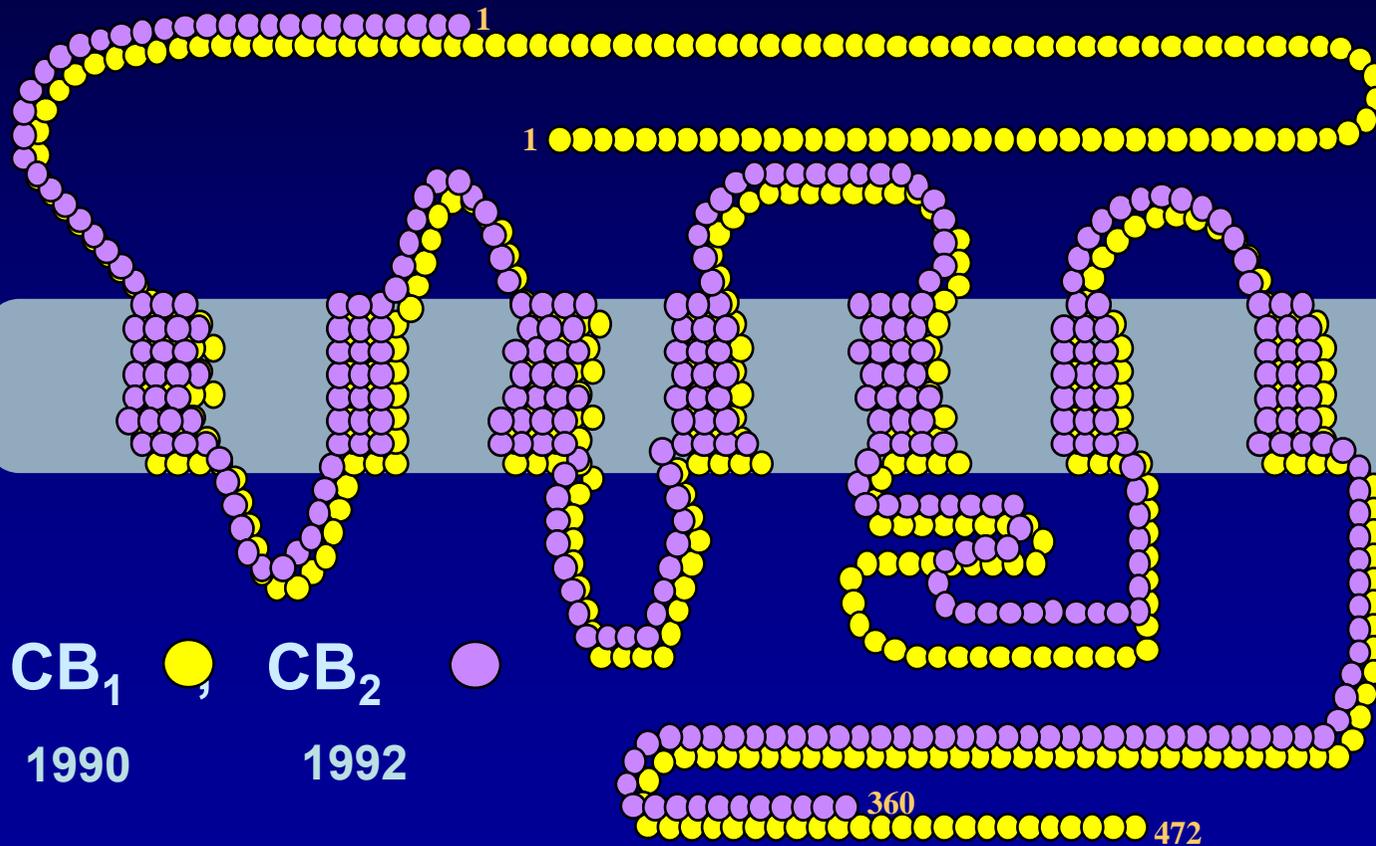


Δ^9 -Tetrahydrocannabinol



- Hippocampo
- Ganglios Basales
- Cerebelo
- Otras áreas cerebrales
- Tejidos periféricos

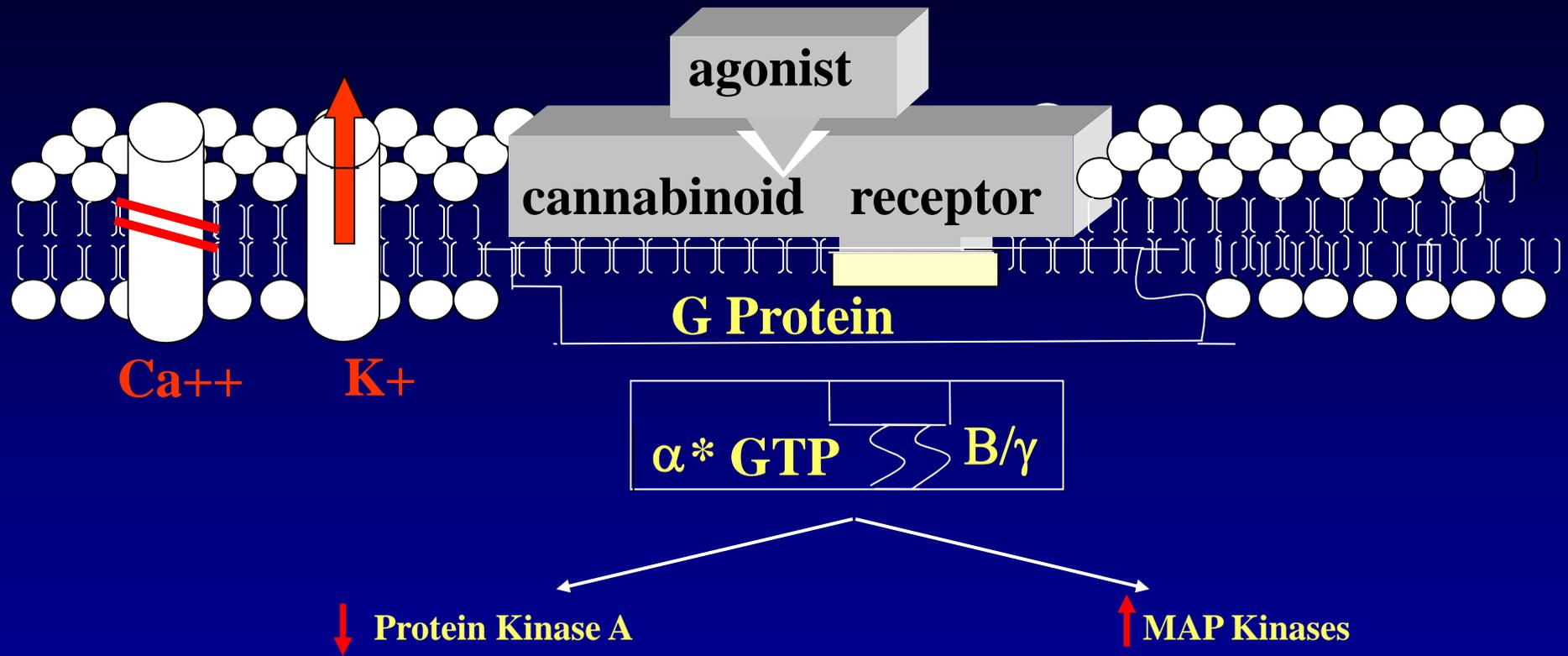
•Células del tejido inmunitario



CB₁ ●, CB₂ ●

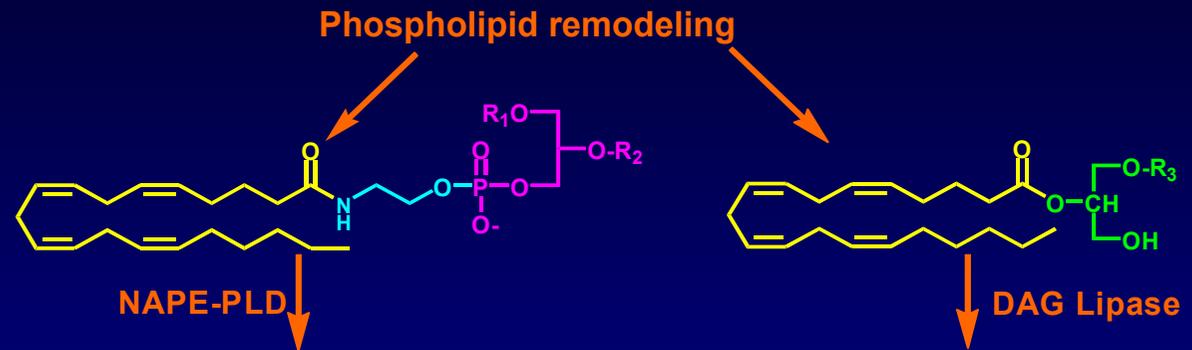
1990 1992

GPR55
2007

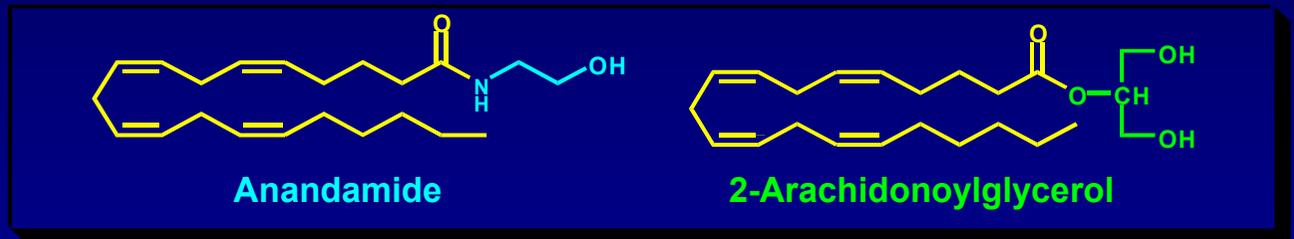


Los endocannabinoides son sintetizados a demanda a partir de los fosfolípidos de membrana

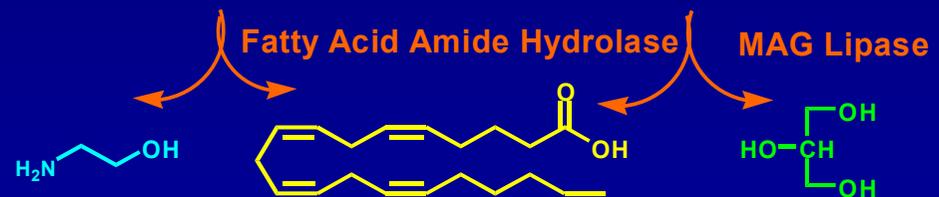
Precusores derivados de fosfolípidos



Endocannabinoides



Productos de degradación

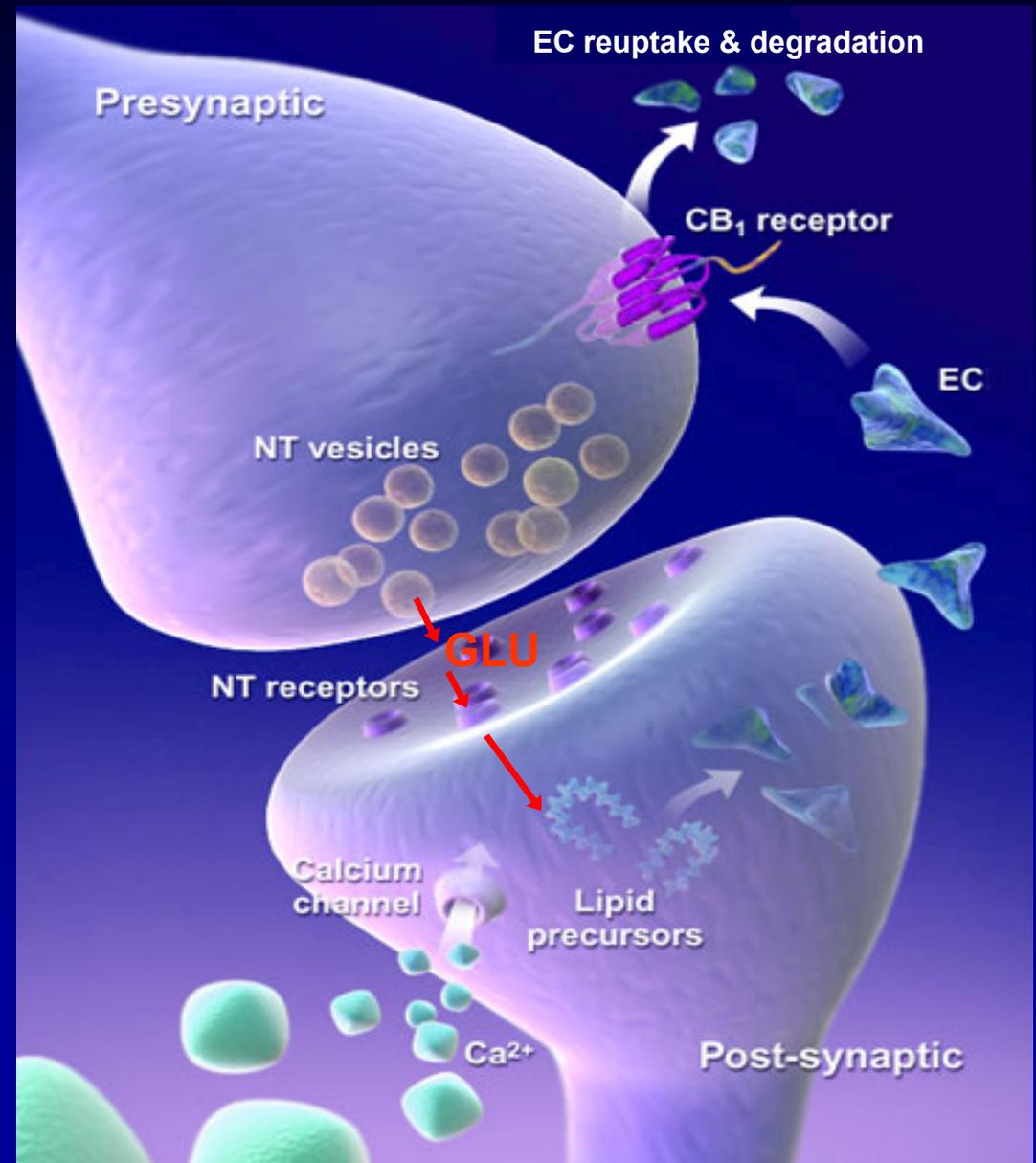


- Actúan de manera local
- Son metabolizados inmediatamente después de ejercer su acción

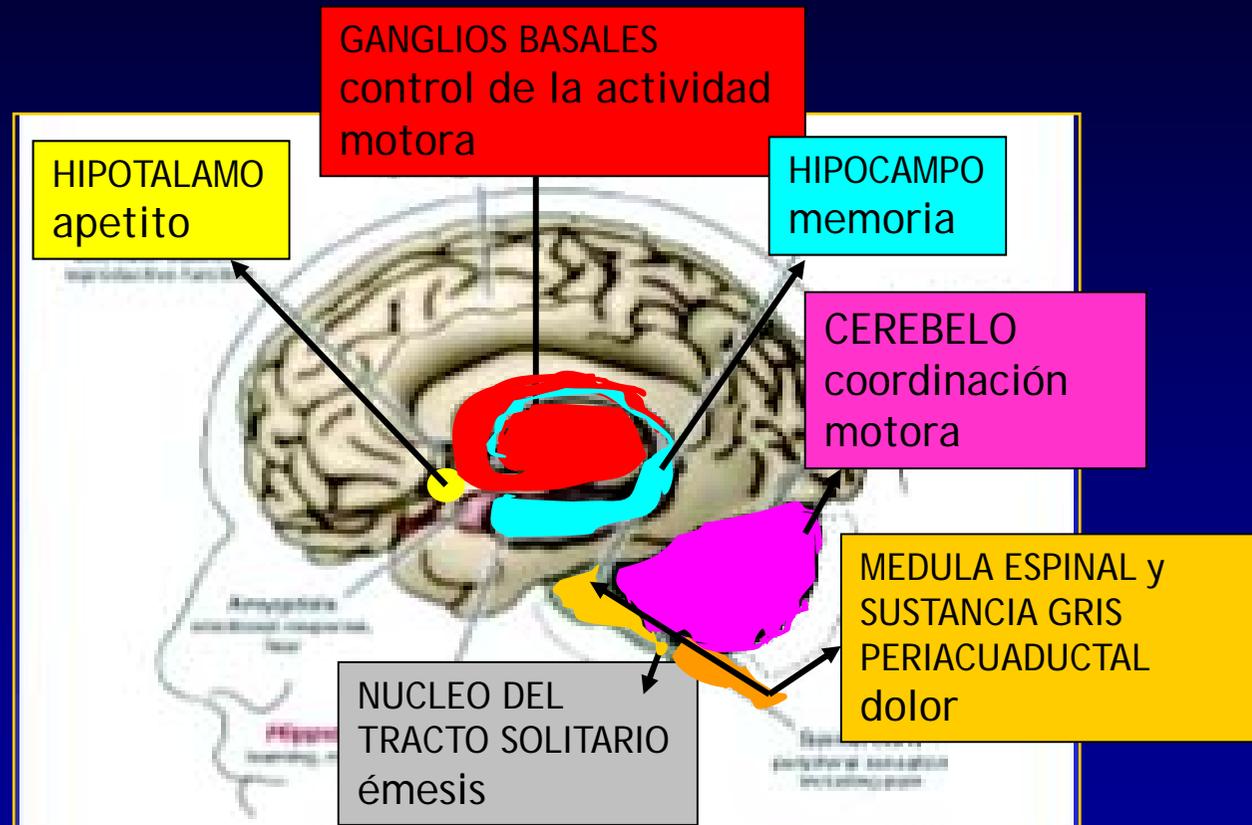
Los endocannabinoides actúan como neuromoduladores

El sistema endocannabinoide es un sistema “silente” que se activa de manera transitoria con la finalidad de mantener la homeostasis

Di Marzo V, 2005
Di Marzo V, 1998
Wilson R, 2002



El receptor CB1 tiene una amplia distribución en el SNC acorde a su función en la señalización retrógrada en las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas



La distribución de los receptores CB1 en el cerebro guarda una estrecha relación con las acciones farmacológicas de sus agonistas

Proceso cerebral	Funciones atribuidas al sistema endocannabinoide	Localización de los receptores CB ₁	Utilidad terapéutica de la activación del sistema endocannabinoide
Actividad motora	Inhibición del movimiento	Ganglios basales y el cerebelo	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de trastornos motores como la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple - Potencial utilización en otros trastornos motores (Parkinson, enfermedad de Huntington, disquinesias, síndrome de Tourette)
Nocicepción	Analgesia espinal y supraespinal	Regiones espinales y supraespinales implicadas en la nocicepción	Tratamiento de diferentes manifestaciones dolorosas, en particular, neuropático e inflamatorio
Émesis	Modulación de los circuitos implicados en la regulación de la náusea y el vómito	Área postrema	Reducción de la náusea y el vómito, en particular, en pacientes de cáncer con terapia antiutumoral

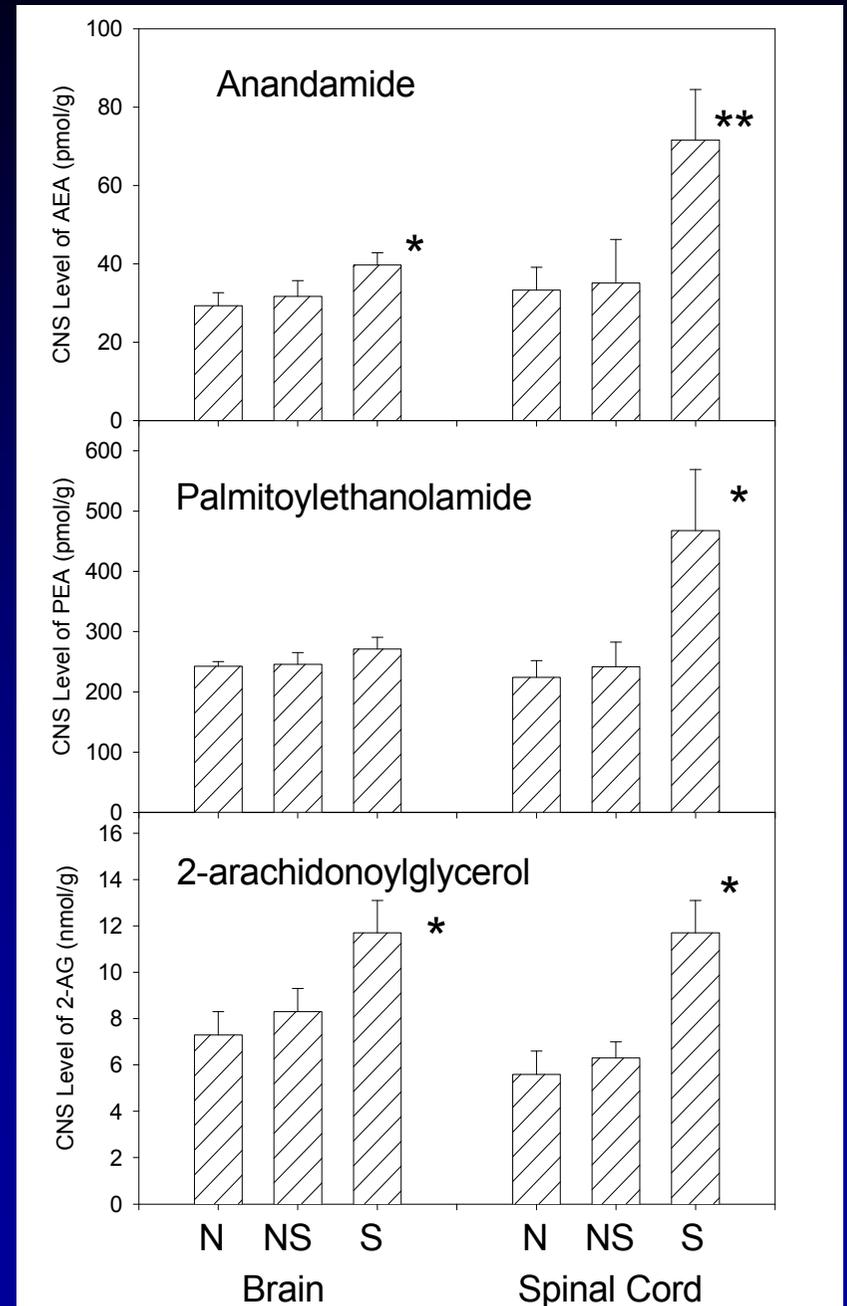
Niveles de Endocannabinoides en un Modelo Murino de Esclerosis Múltiple

Modelo animal: ratones Biozzi con encefalomiелitis alérgica experimental crónica recidivante (CREAE)

Los cerebros y médulas espinales de los ratones fueron extraídos antes, durante y después de la fase espástica de la CREAE

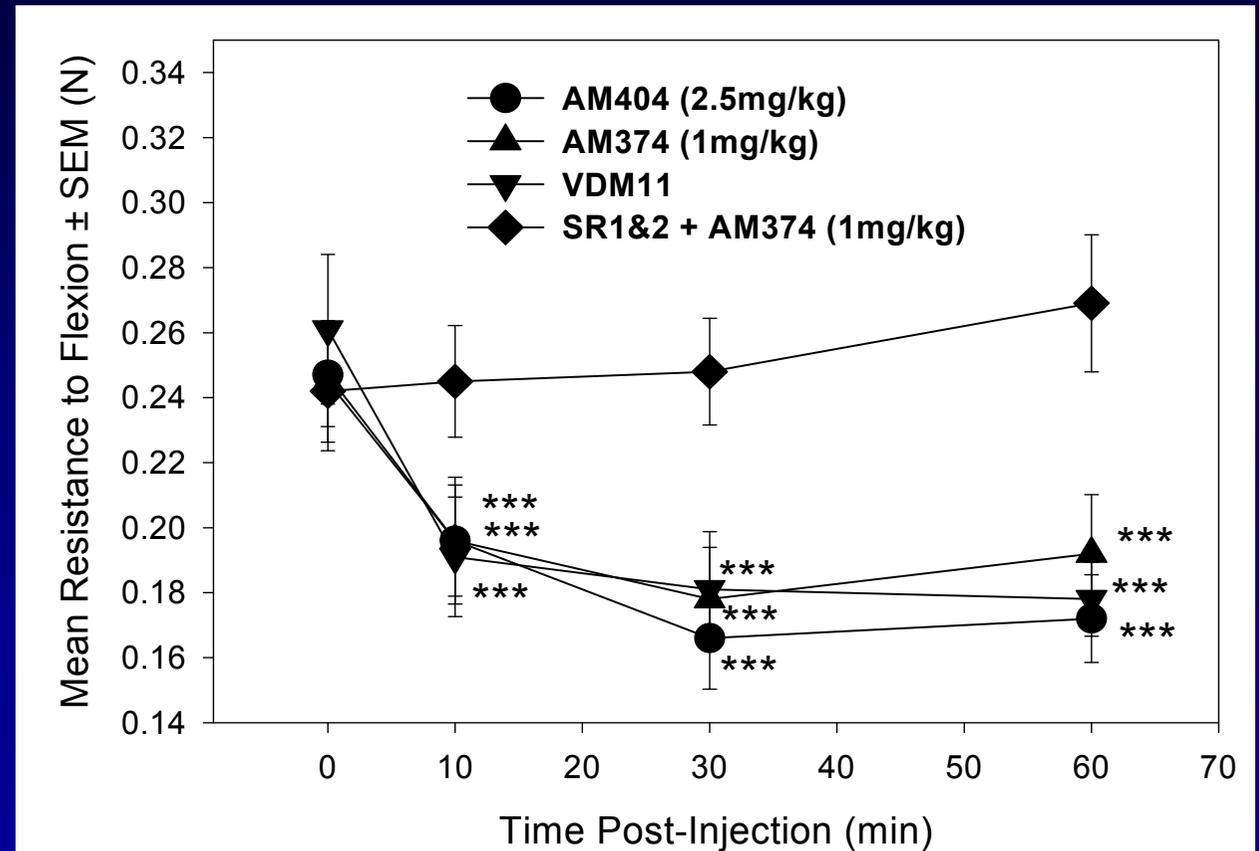
Los endocannabinoides fueron purificados y analizados por GC-MS.

Baker et al., FASEB J., 2001



La Activación de los Receptores CB₁ Mejora la Espasticidad en ratones CREAE

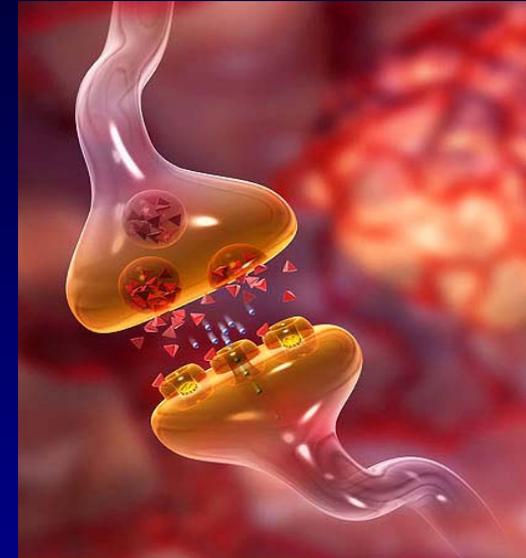
- Los agonistas CB₁ mejoran la espasticidad
- Los antagonistas CB₁ empeoran la espasticidad
- Los agonistas indirectos que inhiben la recaptación/degradación de endocannabinoides mejoran la espasticidad



Baker et al., FASEB J., 2001; Ligresti et al., Br. J. Pharmacol., 2006

Enfermedad desmielinizante inducida por el virus Theiler de la encefalomyelitis murina (modelo animal de esclerosis múltiple)

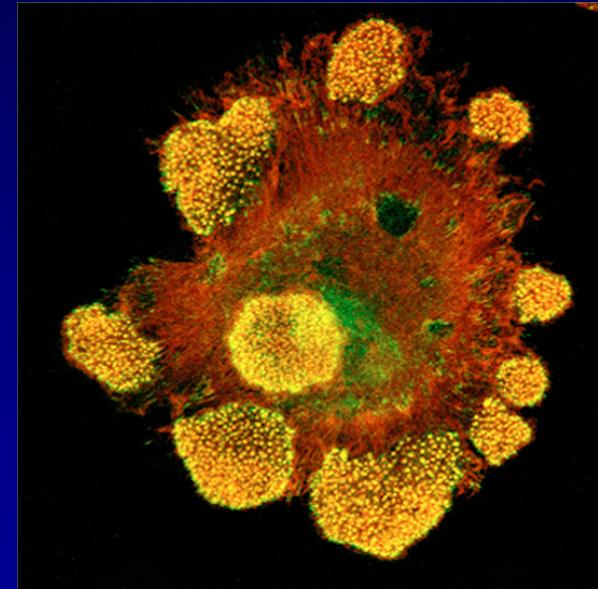
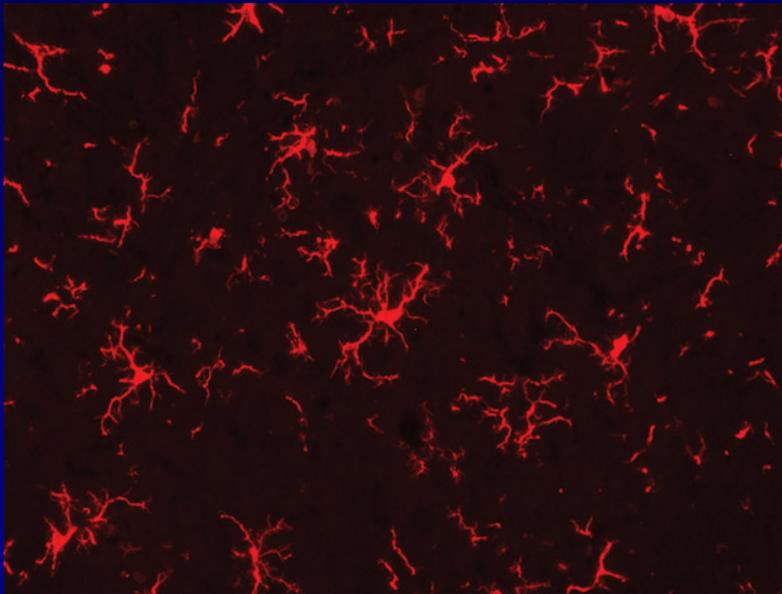
- En este modelo murino de esclerosis múltiple, el pre-tratamiento con el inhibidor de la recaptación de endocannabinoides UCM707 mejoró la pérdida de actividad vertical de las patas



- Esta mejora en la sintomatología de la esclerosis múltiple se asoció con un incremento en la densidad axonal tras el tratamiento con UCM707, demostrado mediante tinción pan-axonal de los neurofilamentos

Activación CB₂ : Efectos Neuroprotectores en Modelos Animales de Esclerosis Múltiple

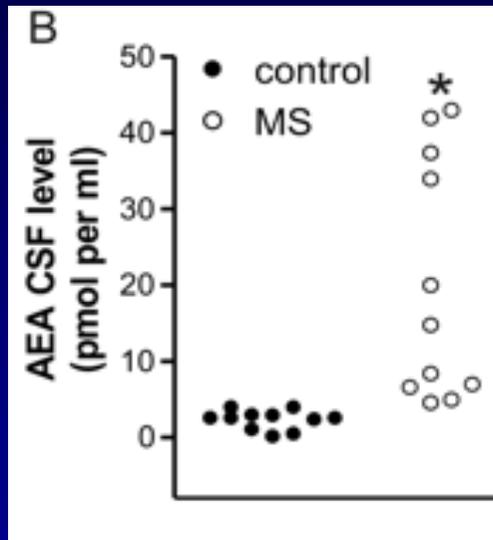
- La activación CB₂ reduce el daño inflamatorio en modelos murinos de esclerosis múltiple disminuyendo la actividad de la microglía y de los macrófagos (Ehrhart et al., 2005; Mestre et al. 2005; Ramirez et al., 2005; Carrier et al., 2004)



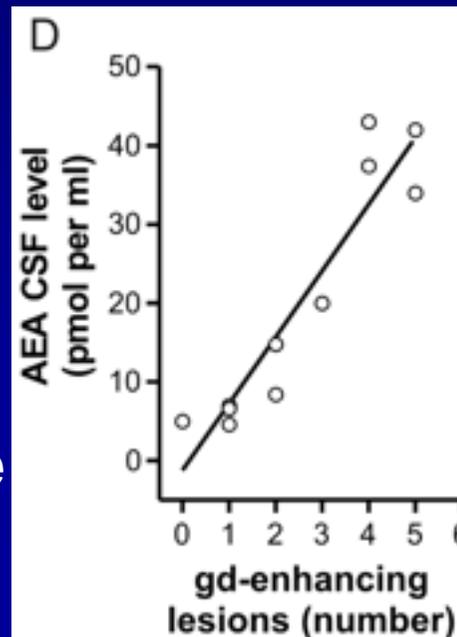
- Este efecto es debido a la inhibición de la liberación de citoquinas por parte de la microglía (Correa et al., 2009) y a la supresión de la respuesta autoinmune a nivel de las células T (Maresz et al., 2007)

Niveles de Endocannabinoides en Pacientes con Esclerosis Múltiple

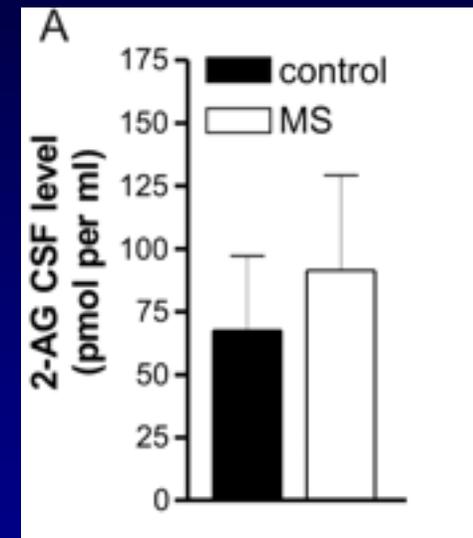
Los niveles de anandamida en el LCR se incrementaron 6 veces (pacientes vs controles sanos)



Estrecha correlación entre niveles de anandamida en el LCR y número de lesiones de gadolinium



Los niveles de 2-AG no resultaron incrementados



Centonze et al., Brain 2007

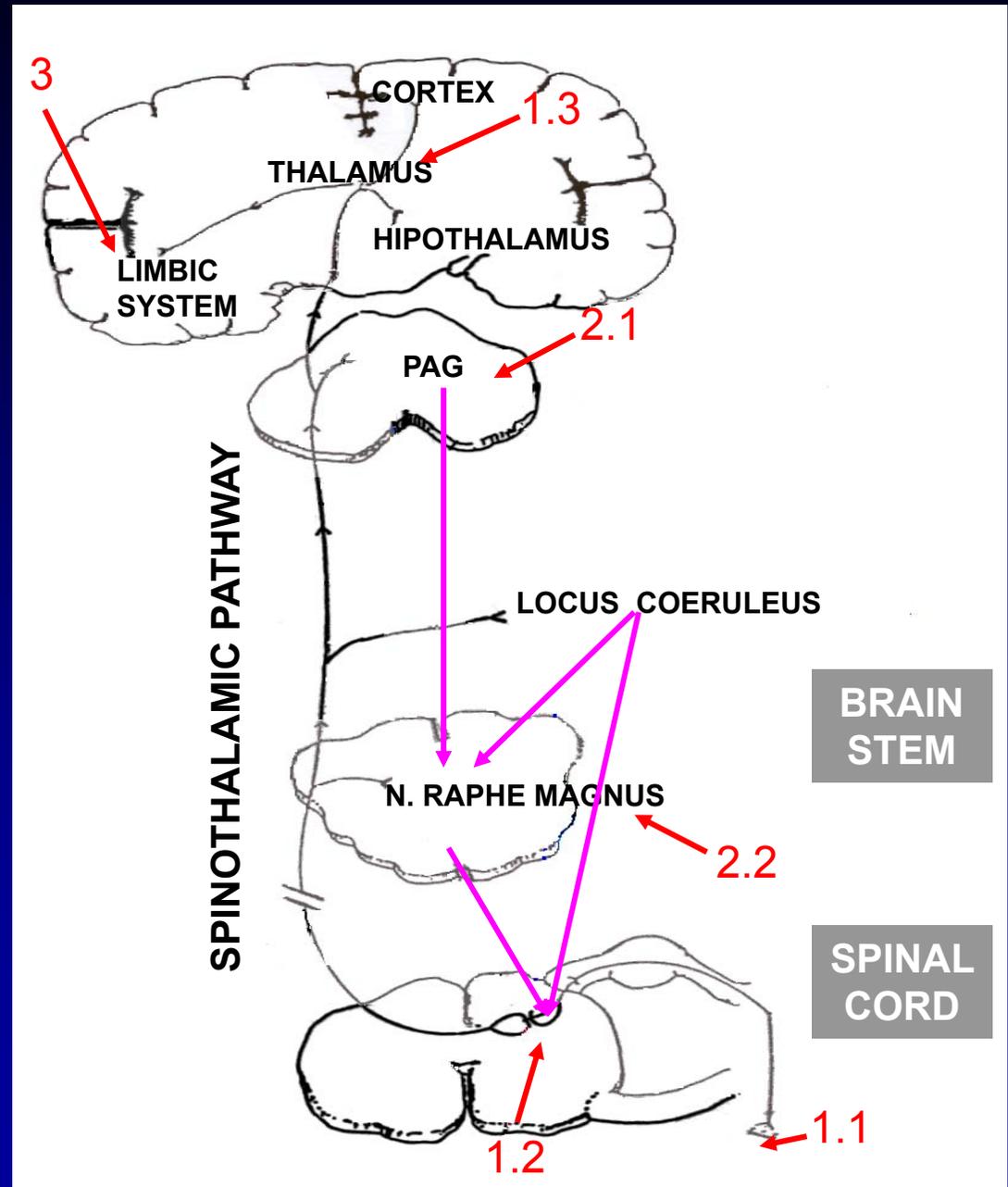
Proceso cerebral	Funciones atribuidas al sistema endocannabinoide	Localización de los receptores CB ₁	Utilidad terapéutica de la activación del sistema endocannabinoide
Actividad motora	Inhibición del movimiento	Ganglios basales y el cerebelo	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de trastornos motores como la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple - Potencial utilización en otros trastornos motores (Parkinson, enfermedad de Huntington, disquinesias, síndrome de Tourette)
Nocicepción	Analgesia espinal y supraespinal	Regiones espinales y supraespinales implicadas en la nocicepción	Tratamiento de diferentes manifestaciones dolorosas, en particular, neuropático e inflamatorio
Émesis	Modulación de los circuitos implicados en la regulación de la náusea y el vómito	Área postrema	Reducción de la náusea y el vómito, en particular, en pacientes de cáncer con terapia antiutumoral

Cannabinoides y dolor

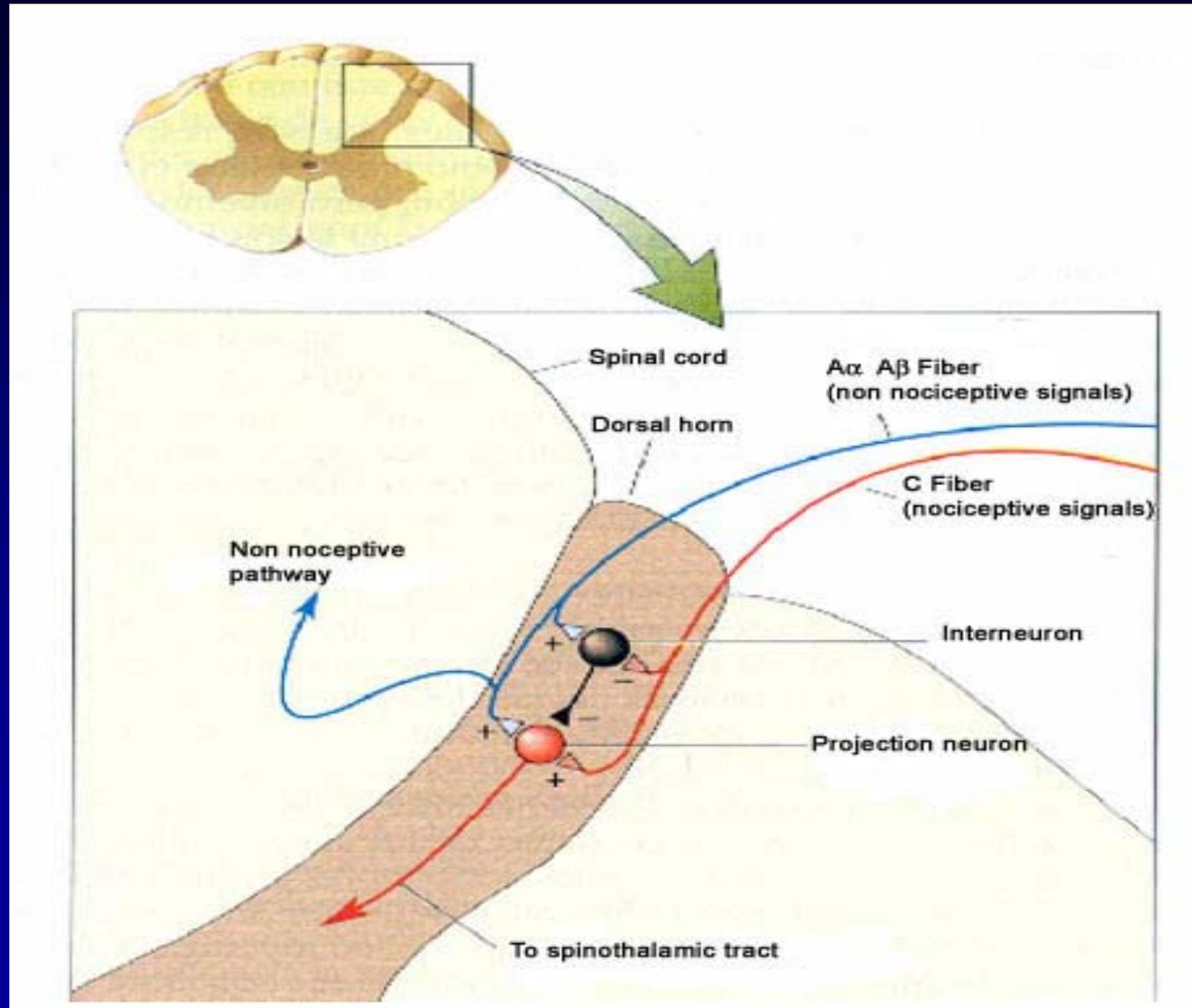
1. Inhibición de la transmisión del dolor

2. Activación del sistema inhibitorio descendente

3. Cambio en la percepción e interpretación del dolor



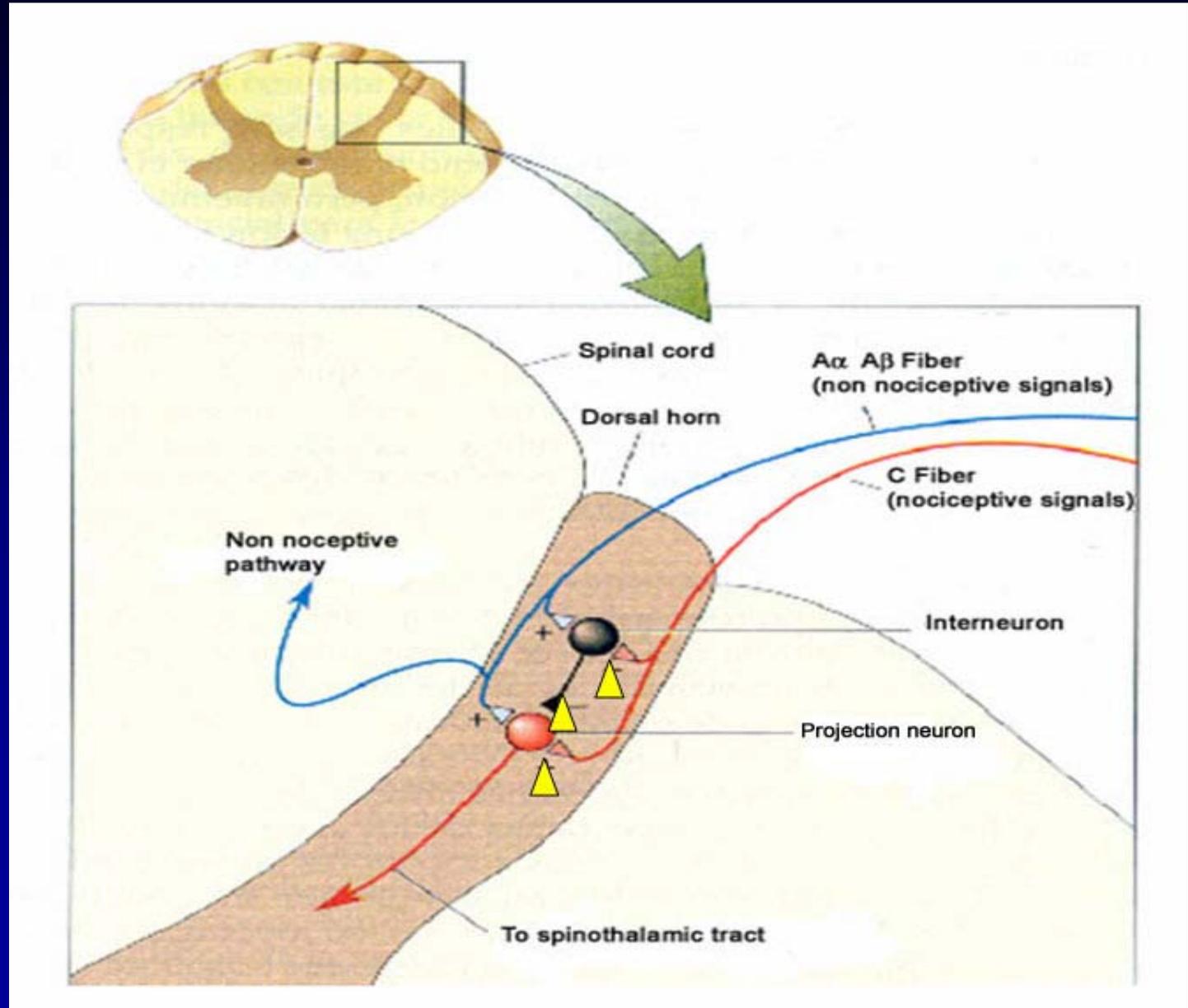
Cannabinoids and neuropathic pain



Cannabinoids and neuropathic pain

Opioid receptors

▲ mu, delta & kappa

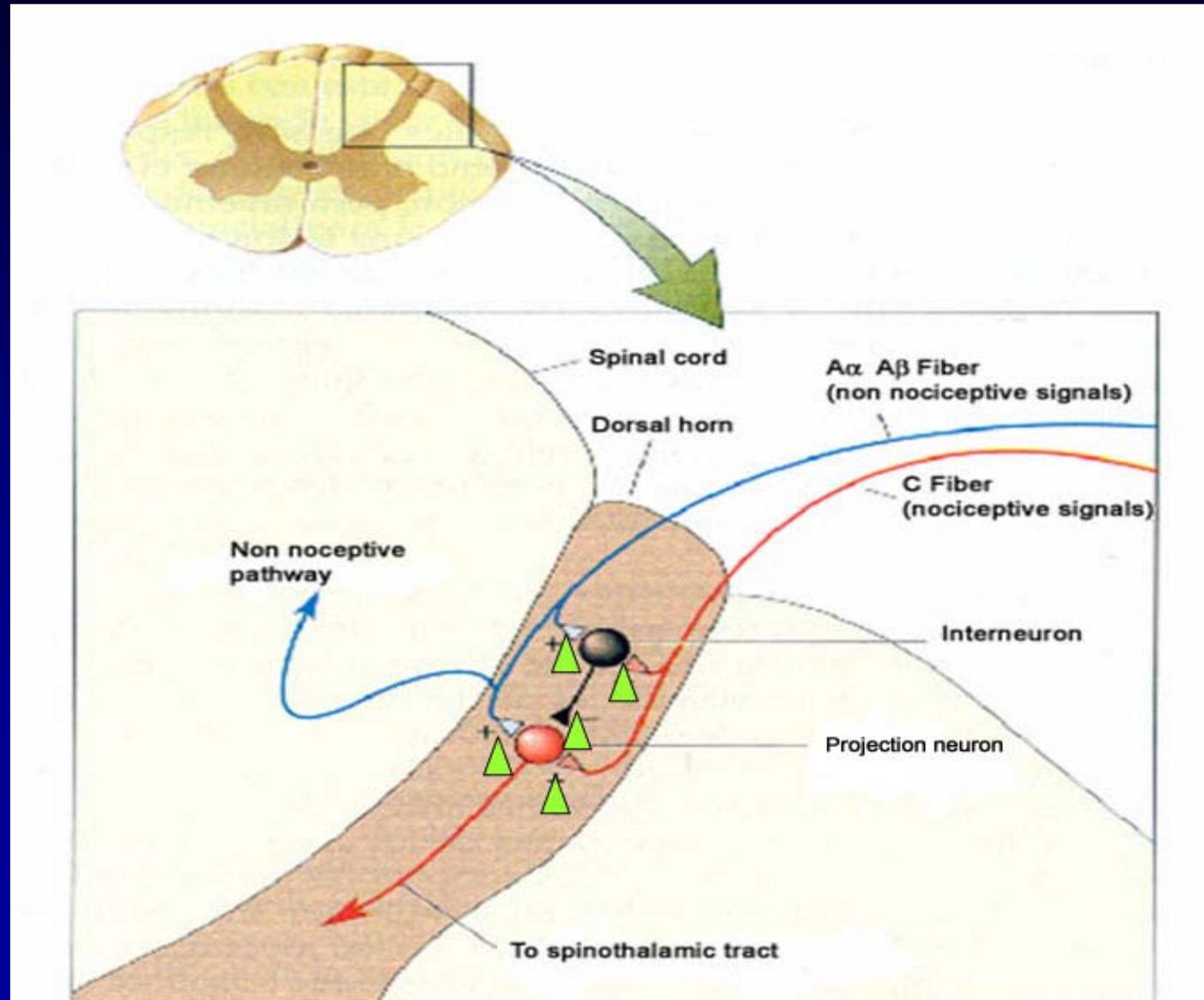


Cannabinoids and neuropathic pain

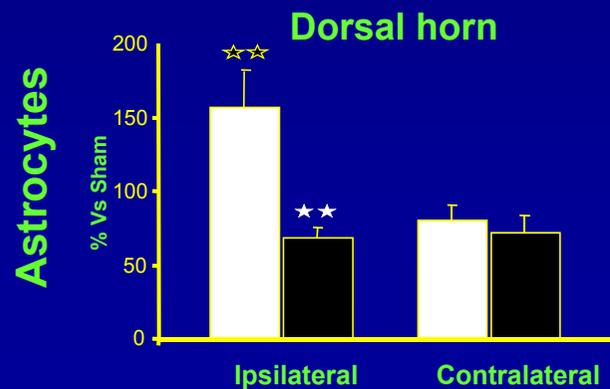
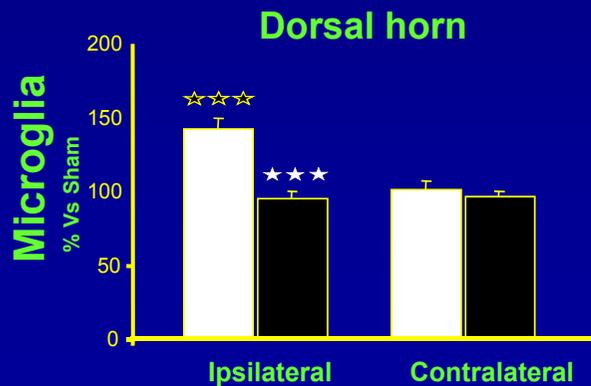
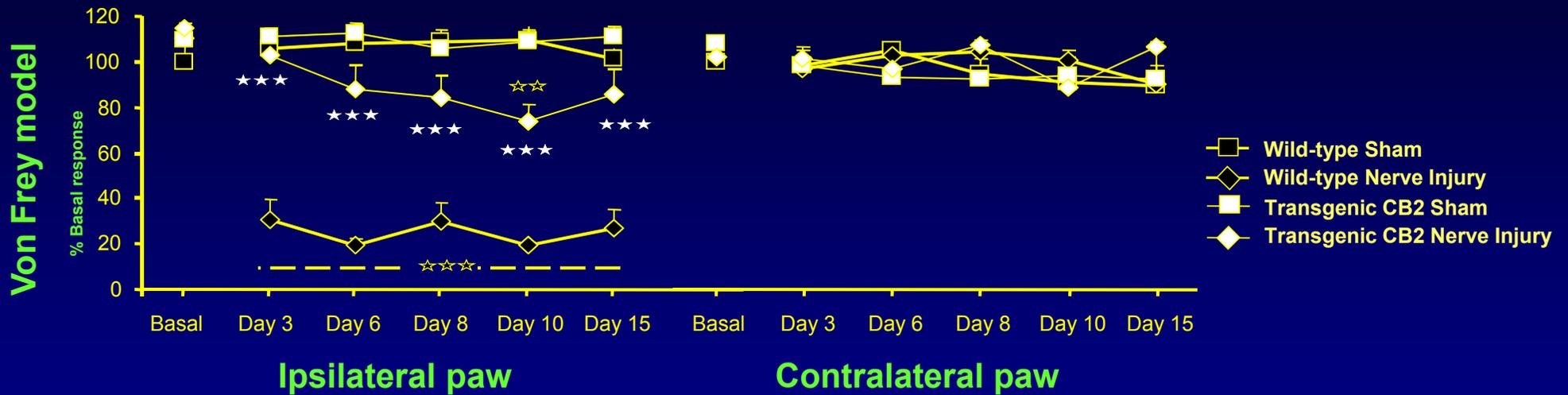
Cannabinoid receptors

▲ CB1

**Agonistas CB1:
Efectos
analgésicos en
modelos animales
de dolor
neuropático y en
humanos**

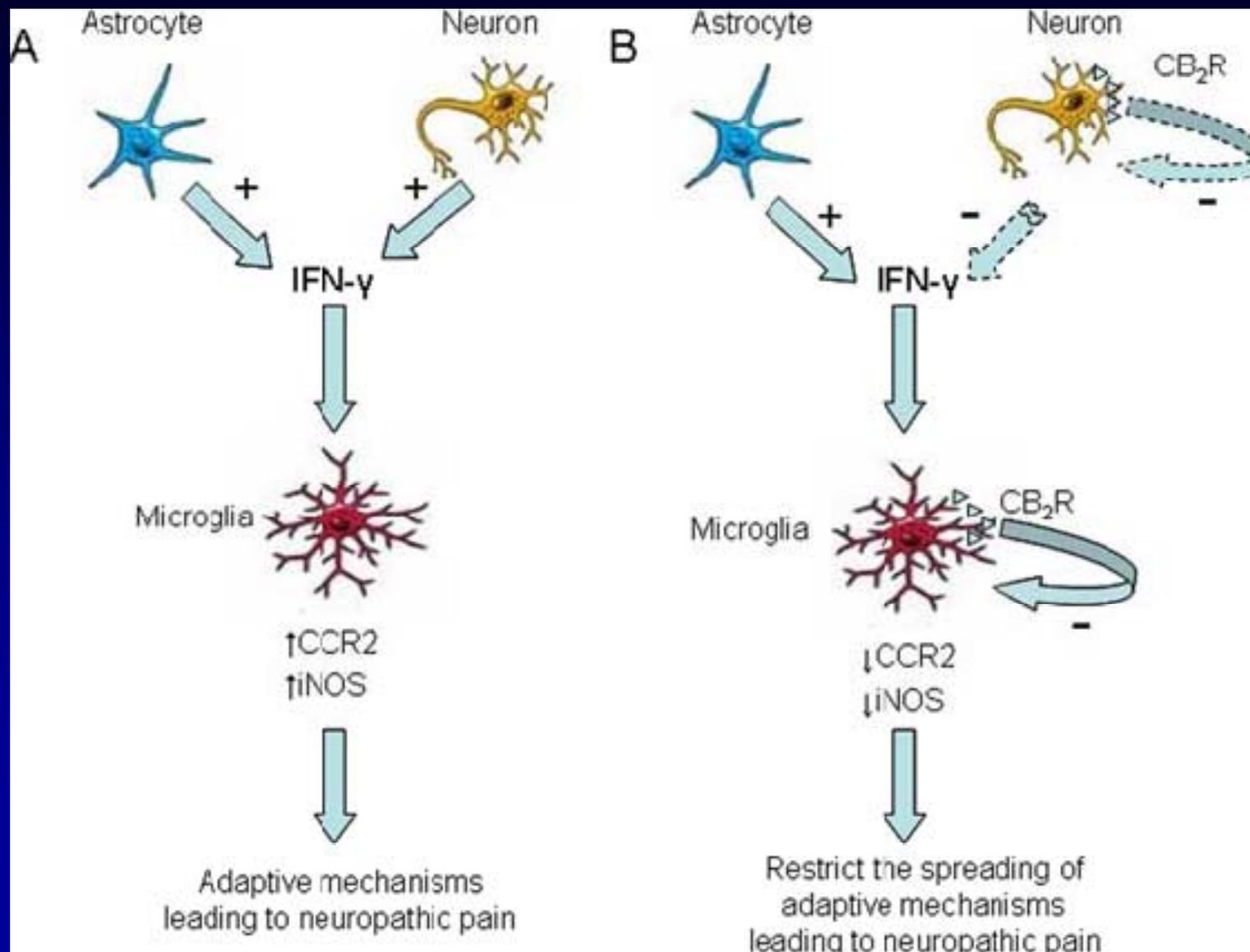


Atenuación del dolor neuropático en ratones transgénicos que sobre-expresan los receptores CB2 en el SNC



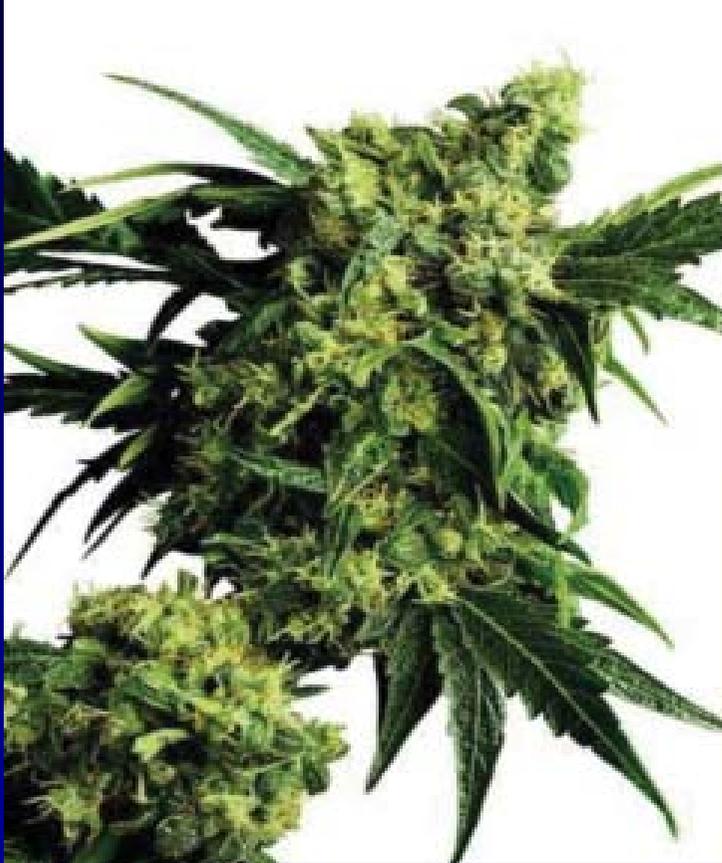
Racz et al., J Neurosci, 2008

Atenuación del dolor neuropático en ratones transgénicos que sobre-expresan los receptores CB2 en el SNC



Racz et al., J Neurosci, 2008

Uso medicinal del *Cannabis sativa*



- Las preparaciones de *Cannabis sativa* poseen una larga historia de uso medicinal y recreativo
- Las preparaciones de *Cannabis sativa* han sido utilizadas con fines médicos por sus efectos relajantes musculares, antiespásticos y analgésicos
- En un estudio de seguimiento de usuarios de *Cannabis sativa* con fines medicinales en UK entre 1998 y 2002, casi el 75% de los usuarios indicaron mejoría con respecto al tratamiento previo recibido para la esclerosis múltiple o el dolor

Automedicación con cannabis



✘ Problemas obvios:

- Dificultad conseguir el cannabis
- Dosis eficaz
- Vía administración
- Efectos secundarios indeseados



INHALACION



ORAL

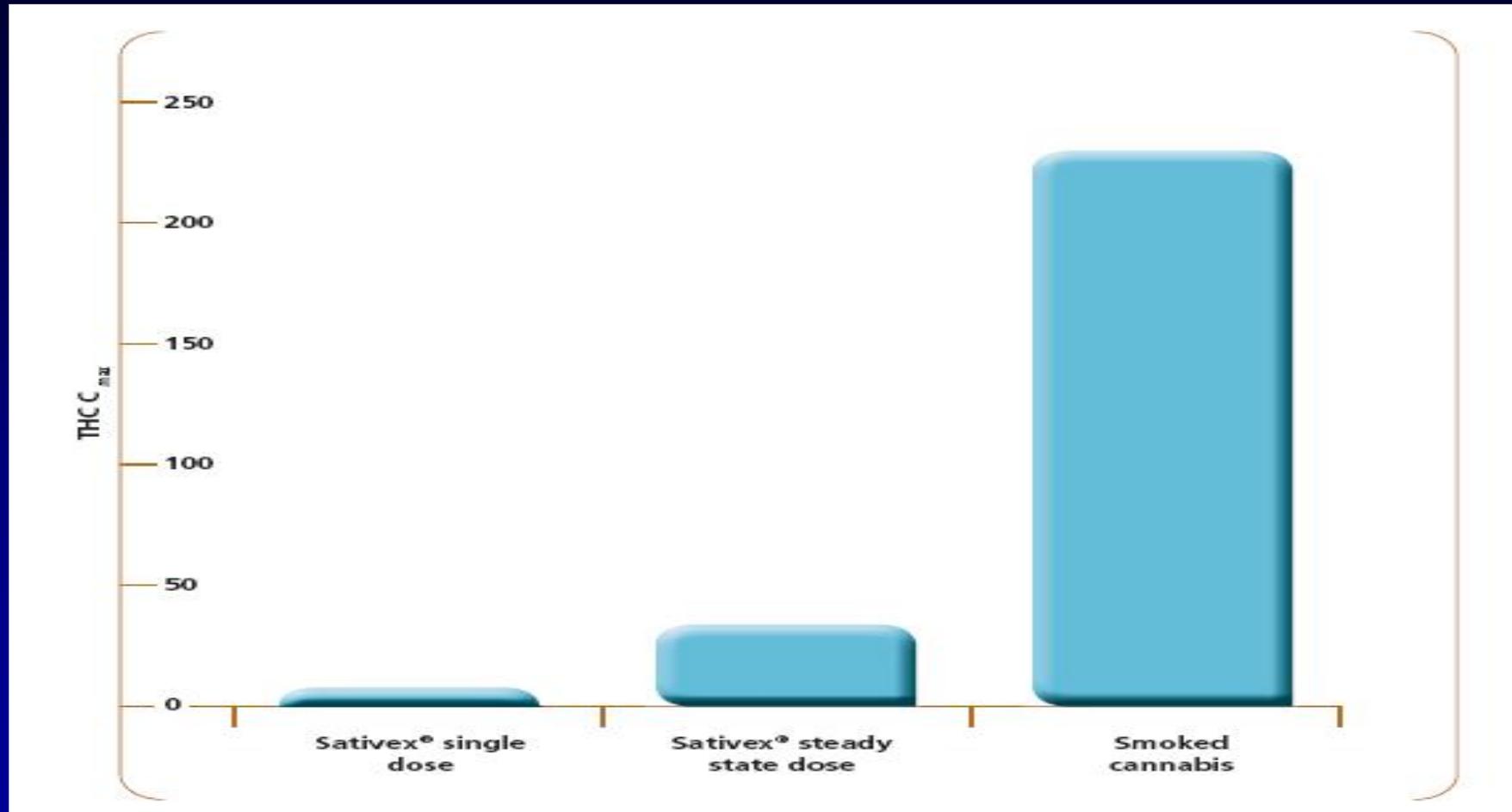
✘ Problemas logísticos en el desarrollo de estudios clínicos con cannabis:

- Dificultad en la estandarización de las preparaciones de cannabis utilizadas
- Vías de administración que aseguren una buena biodisponibilidad

Finalidad del desarrollo de Sativex

- Obtener un producto medicinal estandarizado a partir de los principales componentes del *Cannabis sativa*, Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).
- Obtener una formulación que garantice la pureza y estabilidad.
- Administración a través de una vía (oromucosa) que permite un perfil farmacocinético satisfactorio evitando los picos plasmáticos y consecuentes riesgos del cannabis fumada.
- Beneficio de la acción sinérgica del CBD y THC: reducción de los efectos psicoactivos e incremento de las acciones terapéuticas.

Niveles plasmáticos máximos de THC tras Sativex o preparaciones de cannabis fumadas



Guy & Stott In Parnham et al. (eds) Milestones in drug therapy: cannabinoids as therapeutics, 2005

Finalidad del desarrollo de Sativex

- Obtener un producto medicinal estandarizado a partir de los principales componentes del Cannabis sativa, Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).
- Obtener una formulación que garantice la pureza y estabilidad.
- Administración a través de una vía (oromucosa) que permite un perfil farmacocinético satisfactorio evitando los picos plasmáticos y consecuentes riesgos del cannabis fumada.
- Beneficio de la acción sinérgica del CBD y THC: reducción de los efectos psicoactivos e incremento de las acciones terapéuticas.

Finalidad del desarrollo de Sativex

- **Combinación 1:1 de THC y CBD**
- **THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2**
- **THC posee una elevada afinidad por los receptores CB1, responsables de los efectos psicoactivos**
- **CBD tiene una escasa afinidad por los receptores CB1 y CB2, y puede atenuar ciertos efectos psicoactivos inducidos por la activación de los receptores CB1**
- **CBD actúa en sinergia con el THC para producir los efectos analgésicos y anti-inflamatorios**

THC y CBD: Sinergismo y Efectos Complementarios

THC

Analgésico

Relajante muscular

Psicoactivo

Antiemético

Estimula el apetito



CBD

Analgésico

Anticonvulsivante

Antipsicótico

Ansiolítico

Neuroprotector

Mecanismo de Acción de Sativex

- **THC posee una alta afinidad por los receptores CB1 responsables de los efectos psicoactivos**
- **CBD antagoniza algunos efectos del THC mediados por los receptores CB1**
- **La combinación THC + CBD resulta en una interacción sinérgica: reducción de los efectos psicoactivos e incremento de los efectos terapéuticos sobre la espasticidad y el dolor**

Indicación de Sativex

Sativex está indicado como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.

Sativex: experiencia clínica

- **Hasta la fecha, el programa clínico ha incluido a más de 1500 pacientes con EM.**
- **Más de 1200 pacientes/años de experiencia clínica con Sativex se han acumulado durante el transcurso de estos ensayos clínicos, con más de 660 pacientes tratados de forma continua durante seis meses o más.**
- **Además, hay más de 2.000 pacientes en tratamiento post-comercialización y en “uso compasivo” con Sativex (2000 pacientes en el UK, 250 en Italia y 150 en España).**

Ensayo clínico pivotal con Sativex: diseño del estudio de dos fases



Ensayo clínico pivotal con Sativex

Diseño	Estudio de dos fases: Fase A - evaluación de la respuesta, con doble enmascaramiento (4 semanas) Fase B - estudio aleatorizado, controlado con placebo, con doble enmascaramiento y de grupos paralelos (12 semanas)
Objetivo	Evaluar la eficacia y seguridad de Sativex frente a placebo en pacientes con espasticidad por EM
Pacientes	<ul style="list-style-type: none">• N = 572 pacientes adultos con EM• EM con espasticidad y respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico
Variable principal	Cambio en la puntuación de la escala de clasificación numérica de la espasticidad (NRS)
Variabes secundarias	<ul style="list-style-type: none">• Mejoría en las respuestas en la NRS del 30% o más• Frecuencia de espasmos diarios• Escala modificada de Ashworth de espasticidad• Marcha de 10 metros cronometrado• Interrupción del sueño• Índice de Barthel• Impresión global del cambio• Calidad de vida

Escala de valoración numérica (NRS)

- El paciente valora la gravedad de los síntomas.
- Se trata de una escala de 11 puntos (los síntomas se clasifican de 0 = ninguna espasticidad a 10 = peor espasticidad posible respecto a las 24 horas precedentes, y registrada diariamente).
- Se utiliza una escala equivalente para medir otros síntomas; por ejemplo, la NRS del dolor es una escala de valoración bien descrita, que es un requisito en las directrices de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

En una escala de 0 a 10, indique su grado de espasticidad en las últimas 24 horas.

Marque (✓) 1 sola casilla.

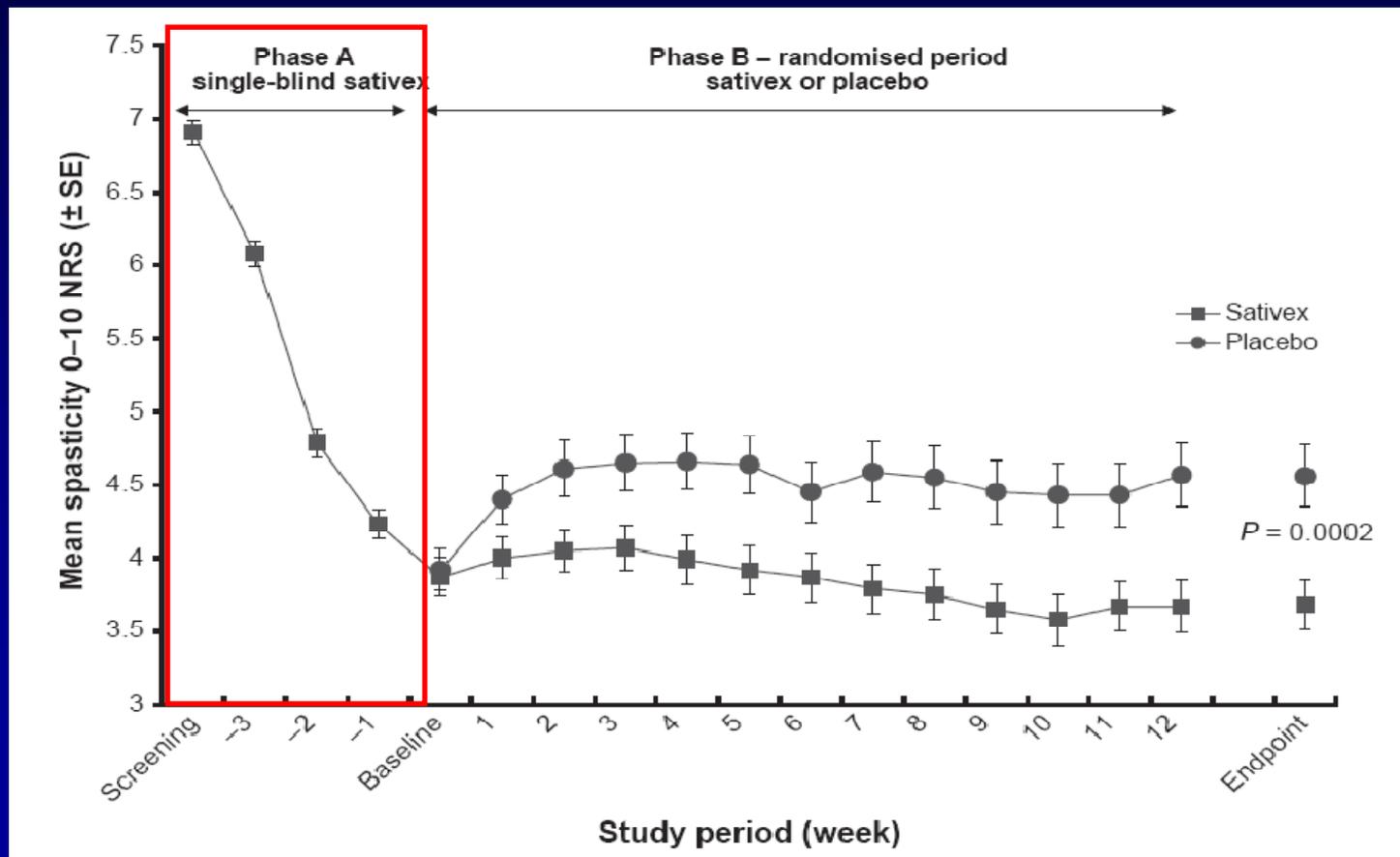
Sin espasticidad	<input type="checkbox"/>	Peor espasticidad posible										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Ensayo clínico pivotal con Sativex

Diseño	Estudio de dos fases: Fase A - evaluación de la respuesta, con doble enmascaramiento (4 semanas) Fase B - estudio aleatorizado, controlado con placebo, con doble enmascaramiento y de grupos paralelos (12 semanas)
Objetivo	Evaluar la eficacia y seguridad de Sativex frente a placebo en pacientes con espasticidad por EM
Pacientes	<ul style="list-style-type: none">• N = 572 pacientes adultos con EM• EM con espasticidad y respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico
Variable principal	Cambio en la puntuación de la escala de clasificación numérica de la espasticidad (NRS)
Variables secundarias	<ul style="list-style-type: none">• Mejoría en las respuestas en la NRS del 30% o más• Frecuencia de espasmos diarios• Escala modificada de Ashworth de espasticidad• Marcha de 10 metros cronometrado• Interrupción del sueño• Índice de Barthel• Impresión global del cambio• Calidad de vida

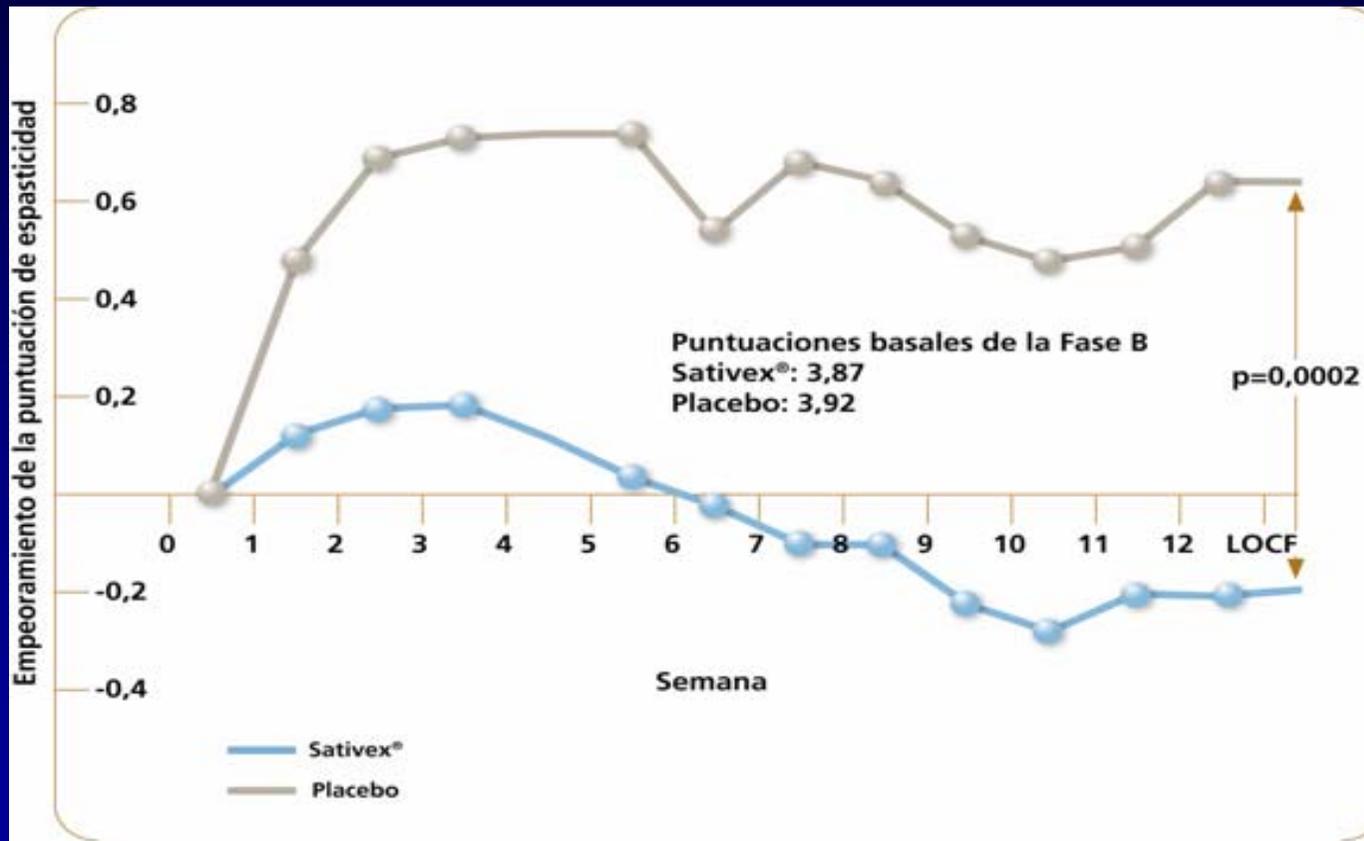
Resultados del ensayo clínico pivotal con Sativex

En las primeras 4 semanas (Fase A) los pacientes respondedores a Sativex disminuyen 3,01 puntos en la escala NRS (43,6%):



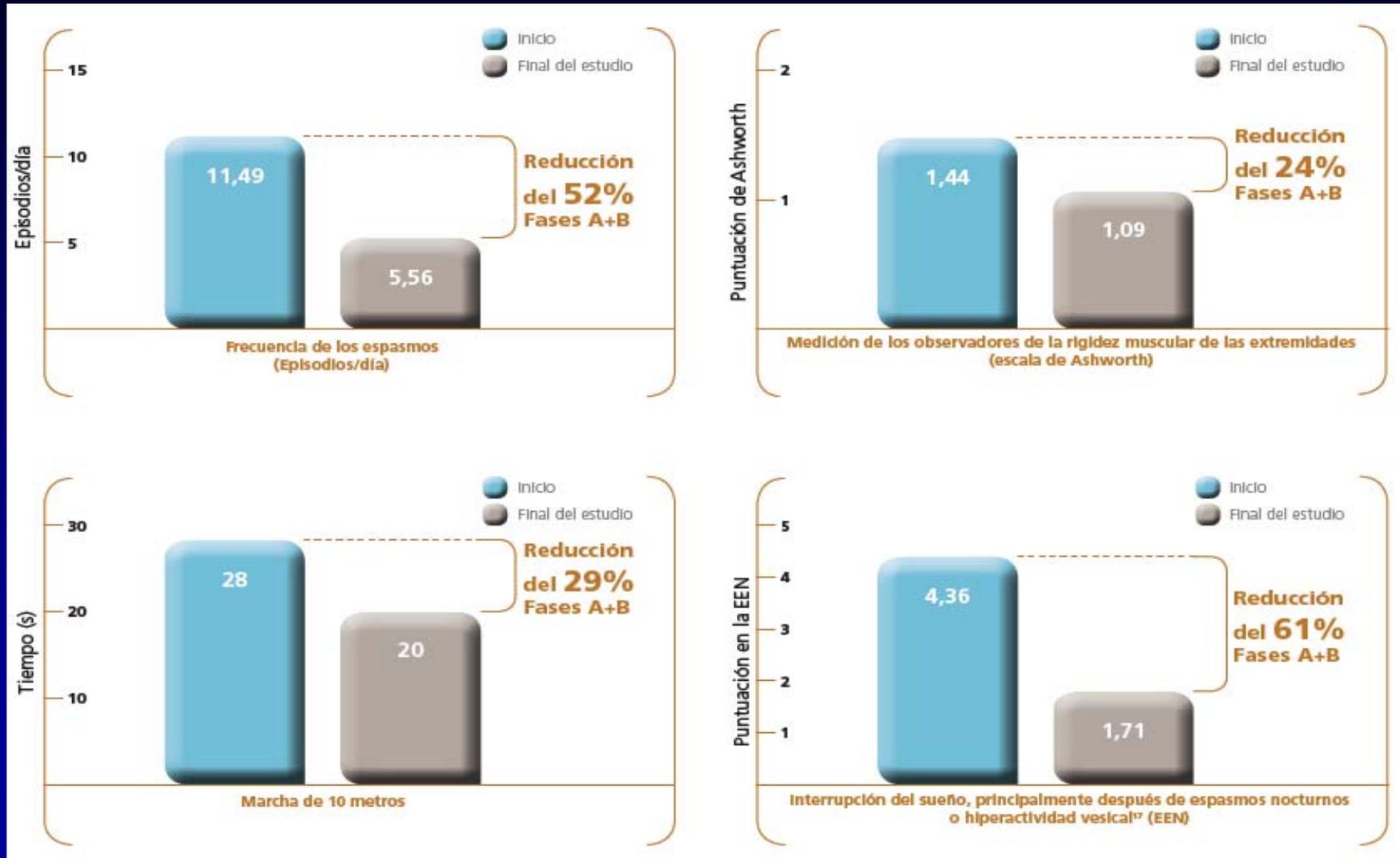
Resultados del ensayo clínico pivotal con Sativex

El cambio en la puntuación media NRS de espasticidad entre Sativex y placebo al final del período de tratamiento fue significativo a favor de Sativex ($p=0.0002$)



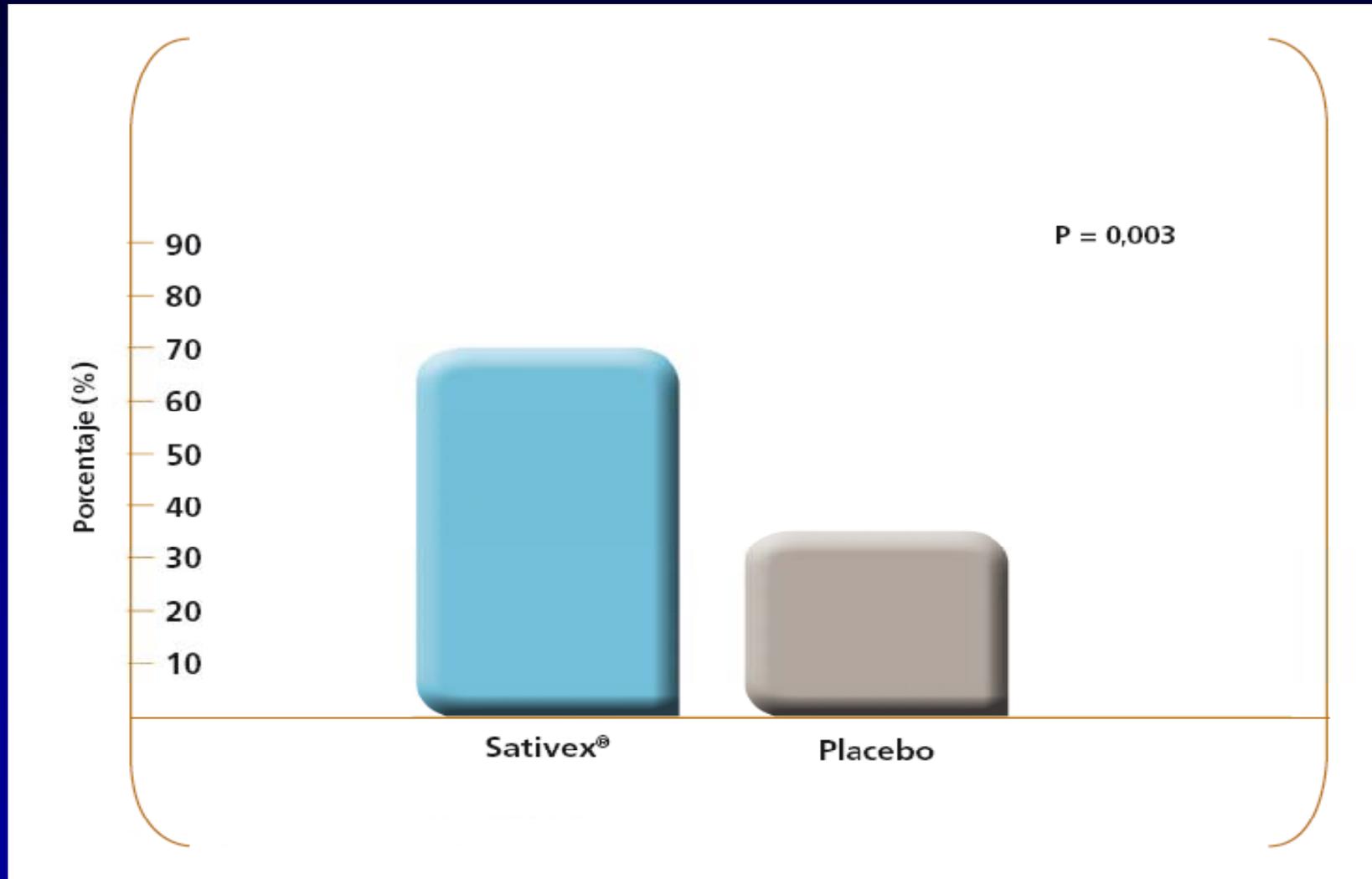
Novotna A et al. Eur J Neurol. 2011 Mar 1. [Epub ahead of print]

Resultados del ensayo clínico pivotal con Sativex: beneficios adicionales



Novotna A et al. Eur J Neurol. 2011 Mar 1. [Epub ahead of print], Montalbán & Wright Mult Scler 2009; 15: S272.

Resultados del ensayo clínico pivotal con Sativex: Pacientes con mejora $\geq 30\%$ respecto a la situación inicial en la 4ª semana

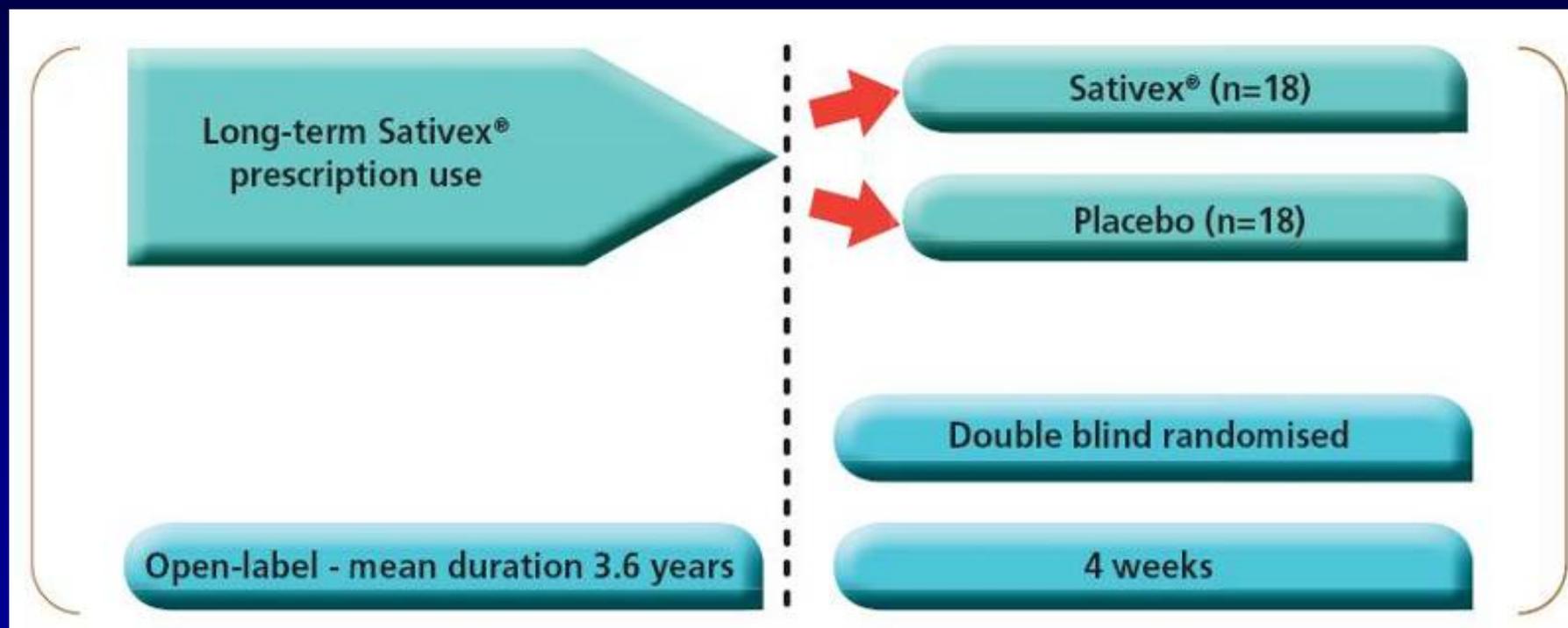


Resultados del ensayo clínico pivotal con Sativex: variables de calidad de vida y bienestar del paciente

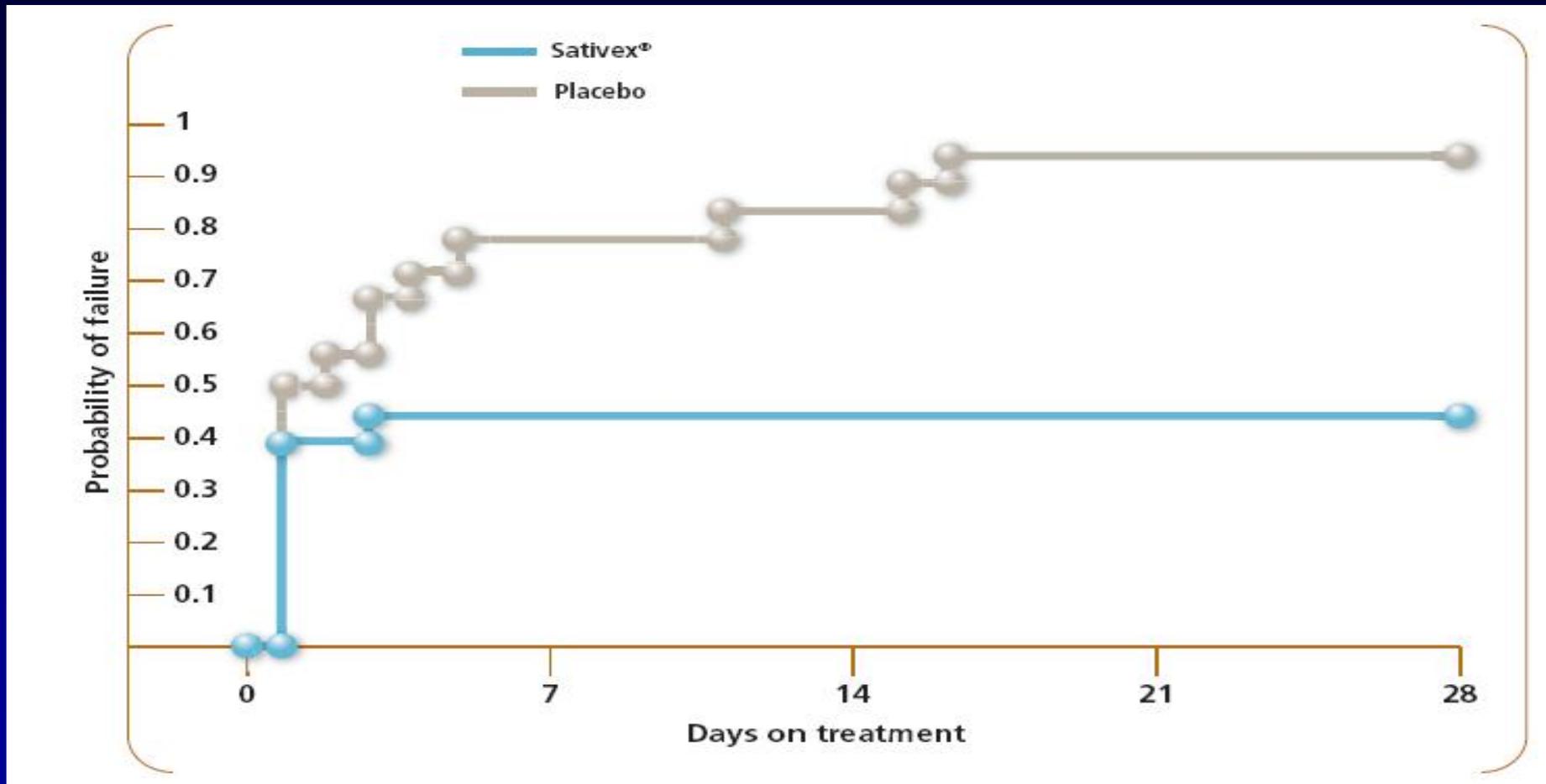
- **Actividades de la vida diaria de Barthel: $p = 0,0067$**
- **Impresión global de cambio**
 - **Del médico: $p = 0.0045$**
 - **Del cuidador: $p = 0.0053$**
 - **Del paciente: $p = 0.0234$**

Sativex: Estudio de retirada

Estudio de retirada para evaluar el mantenimiento de la eficacia tras el tratamiento a largo plazo de la espasticidad asociada a la EM con Sativex



Sativex: Estudio de retirada



Notcutt et al. *Mult Scler* 2009; 15: S258.

Sativex: acontecimientos adversos (AA)

- Durante las 4 primeras semanas de exposición, los mareos (14-32%) y la fatiga (12-25%) fueron los AA más frecuentes.
- Normalmente fueron leves o moderados y se resolvieron rápidamente.
- Cuando se introdujo el calendario de "incremento" gradual de la dosis, disminuyó la incidencia de AA.
- En los ensayos clínicos, los índices de retirada por AA fueron bajos.
- Sativex no muestra los efectos secundarios psicotrópicos normalmente relacionados con el uso recreativo de cannabis.

Wade et al. *Mult Scler* 2004; 10: 434-41.; Wade et al. *Mult Scler* 2006; 12: 639-45; Collin et al. *Eur J Neurol* 2007; 14:290-96.
Collin et al. *Mult Scler* 2007; 13: S129; Ambler et al. *Mult Scler* 2009; 15: S258.

AA de Sativex mencionados en la ficha técnica

Trastornos por sistema de órgano clase de MeDRa	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Metabolismo y nutrición		Anorexia (incluido ↓apetito), ↑apetito	
Psiquiátricos		Depresión, desorientación, disociación, estrado de ánimo eufórico	Alucinaciones, ilusiones, paranoia, ideas suicidas, percepción con ideas delirantes
Sistema nervioso	Mareos	Amnesia, trastornos del equilibrio, problemas de atención, somnolencia, disartria, disgeusia, letargo	Síncope
Oculares		Visión borrosa	
Oído y laberinto		Vértigo	
Cardíacos			Palpitaciones, taquicardia
Vasculares			Hipertensión
Respiratorios, torácicos, mediastínicos			Irritación de garganta
Gastrointestinales		Estreñimiento, diarrea, náuseas, sequedad de boca, glosodinia, vómitos, úlceras en la boca, molestias/dolor en la boca	Dolor abdominal, decoloración de la mucosa oral/trastornos/ exfoliación, estomatitis, decoloración de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Dolor en el punto de aplicación, astenia, sensación de sentirse mal/borracho, malestar general	Irritación en el punto de aplicación
Lesiones traumáticas Envenenamiento y del procedimiento.		caída	

Efectos cognitivos y neuropsiquiátricos

- No se ha observado deterioro cognitivo con Sativex.
- Se comunicaron AA psiquiátricos con Sativex, pero la mayoría fueron de intensidad leve o moderada.
- No hay pruebas en los ensayos clínicos que Sativex suponga algún riesgo neuropsiquiátrico o cognitivo a largo plazo o irreversible para los pacientes.

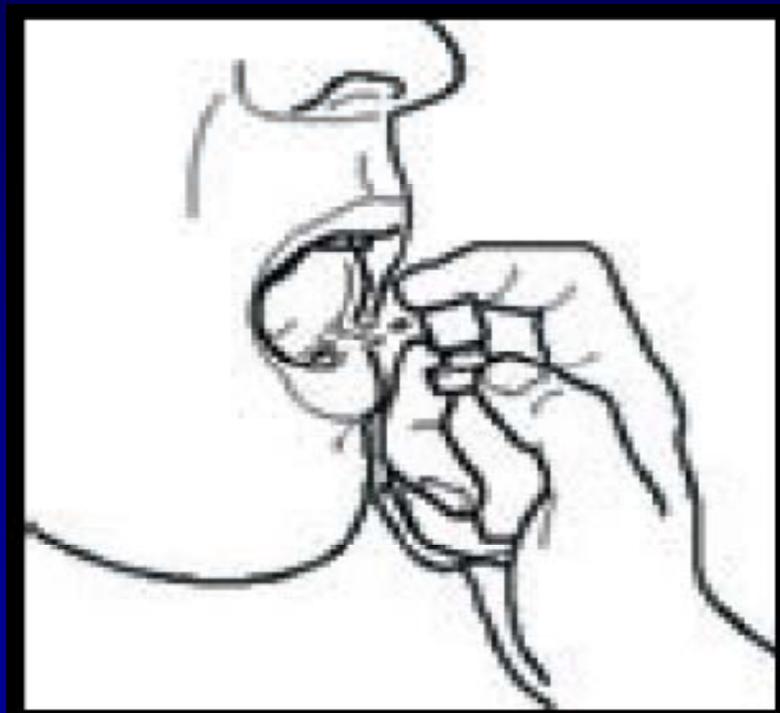
[Del análisis de seguridad integrado de Sativex (11 de mayo, 2007)]

Potencial de abuso

- **Sativex no muestra los efectos secundarios psicoativos normalmente relacionados con el uso recreativo de cannabis.**
- **Sativex no se ha relacionado con signos de tolerancia al fármaco y en un ensayo a largo plazo la dosis media disminuyó ligeramente.**
- **No se ha observado un síndrome abstinencia uniforme y no hay pruebas de mal uso o abuso del fármaco.**
- **Se demostró que Sativex tiene un potencial de abuso más bajo que dosis equivalentes de dronabinol, que se considera que tiene muy poco potencial de abuso, en 23 consumidores de marihuana propensos al abuso.**

Sativex: Vía de administración

Colocar la boquilla debajo de la lengua o hacia la cara interna de la mejilla. Variar el lugar de aplicación de las pulverizaciones a fin de evitar la aparición de molestias en una zona.



Sativex: Calendario de ajuste de dosis

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la tarde	Número total de pulverizaciones por día
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Ficha Técnica de Sativex

El número medio de pulverizaciones en ensayos clínicos fue de 8 pulverizaciones/día.

CONCLUSIONES (1/2)

- ✓ La activación del sistema endocannabinoide mejora la espasticidad en modelos murinos de esclerosis múltiple
- ✓ La activación del sistema endocannabinoide produce efectos analgésicos en diversos modelos animales incluyendo modelos de dolor neuropático
- ✓ Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) son los fitocannabinoides más abundantes y conocidos
- ✓ Sativex (THC:CBD en una proporción 1:1) nace de la necesidad de contar con un producto medicinal estandarizado basado en los principales principios activos presentes en la cannabis sativa.

CONCLUSIONES (2/2)

- ✓ Los resultados de los estudios clínicos confirman que Sativex es útil para el tratamiento de la espasticidad resistente
- ✓ Sativex cuenta con un sistema de detección de respondedores que identifica a los pacientes que se beneficiarán de Sativex tras un mes de tratamiento
- ✓ Sativex es seguro y bien tolerado si se siguen los esquemas terapéuticos recomendados, y no ha mostrado los efectos psicotrópicos ni el potencial de abuso del cannabis fumado
- ✓ Los resultados prometedores obtenidos con Sativex representan solo el punto de partida para una nueva generación de fármacos que actúan a nivel del sistema endocannabinoide