

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 11ª Reunión anual de la SEIC, Pontevedra, 2010: "Efectos beneficiosos a largo plazo de la administración de cannabidiol sobre la función neurológica en un modelo *in vivo* de hipoxia-isquemia neonatal" (Ruth Pazos)
3. Premio de la 11ª Reunión anual de la SEIC, Pontevedra, 2010: "Optimización de la acción antitumoral de los cannabinoides en Gliomas" (Sofía Torres)
4. Artículo: "Sativex (THC/CBD) aprobado en diferentes países europeos para el tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple como primera indicación. El desarrollo en otras indicaciones ha comenzado" (Carlos Vila y Diego González)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios de la SEIC,

Seguro que ya sois sabedores de que el Sativex está por fin disponible para que los neurólogos españoles se lo prescriban a los enfermos con esclerosis múltiple. Ha sido un largo proceso, no solo en lo tocante a toda la investigación preclínica y clínica que se ha desarrollado para demostrar su capacidad de aliviar la espasticidad y otras síntomas de estos enfermos, sino especialmente en el último tramo más burocrático ya que, a pesar de que fue aprobado por la AEMPS en 2010, se han necesitado algunos meses más para la negociación de su precio y otros detalles, que solo han llegado en el pasado mes de febrero. Ya está aquí, y aunque no es el primer medicamento basado en cannabis o en cannabinoides, lo cierto es que es, posiblemente, el medicamento que, por el momento, permite albergar más posibilidades de desarrollo y expectativas de aplicación en esclerosis múltiple y en otras patologías principalmente neurológicas. Para sustentar este hecho, os diré que ya hay algunos ensayos clínicos que se iniciarán con este medicamento en España en los próximos meses (para enfermedad de Huntington y para gliomas), y otros más que se podrán iniciar en los próximos años, esperemos que algunos de ellos lo sean también en España. Para que ello sea posible, la SEIC ha dispuesto este año de una buena representación en el "Review Meeting" de la compañía que ha desarrollado el Sativex, GW Pharmaceuticals Ltd., celebrado los pasados días 15 y 16 de marzo, como atestigua la foto que os incluyo a continuación...



Dentro de esa idea de informar sobre la reciente disponibilidad del Sativex para los neurólogos españoles, os incluimos en este boletín un artículo de Carlos Vila y Diego González, de Almirall, compañía asociada con GW para el desarrollo de este medicamento, con detalles interesantes sobre el pasado, el presente y el futuro del Sativex. Quiero agradecer a Carlos y Diego su amabilidad al colaborar con nuestra publicación.

En este boletín también vais a encontrar artículos de algunos de los premiados en la pasada reunión de la SEIC de Pontevedra, como los de Ruth Pazos sobre sus experimentos con CBD en modelos asfisia neonatal, y de Sofía Torres sobre diferentes aspectos del potencial de los cannabinoides en glioma. Aprovecho para deciros que Sofía presentó el pasado 23 de marzo su tesis doctoral que incluía, entre otros, el tema sobre el que ha escrito en este boletín. Enhorabuena Sofía.

Y para cerrar, de nuevo un breve recordatorio de los diferentes congresos que sobre cannabinoides se van a realizar a lo largo del año 2011, como Gordon Conference sobre "Cannabinoid Function in the CNS" que se va a celebrar en Suiza en el mes de mayo, concretamente los días 22 a 27 (www.grc.org/programs.aspx?year=2011&program=cannab). A destacar también que los días 5 al 10 de julio se celebrará el congreso anual de la ICRS (www.icrs2011.org/) en Chicago y para el que se acaba de abrir el plazo de inscripción. Los días 8 al 10 de septiembre se celebrará en Bonn la reunión conjunta de la IACM y la 5ª edición del Workshop Europeo de Investigación sobre Cannabinoides (www.bonn2011.org). Como ya os anuncié en un boletín anterior, en todos estos eventos habrá participación de miembros de la SEIC entre los conferenciantes, pero también esperemos que haya comunicaciones y/o posters presentados por miembros de los diferentes grupos. Finalmente, la SEIC celebrará su reunión anual los días 24 al 26 de noviembre de 2011 en Pamplona. Ya estamos trabajando en su organización con la gente del CIMA de Pamplona y, en breve, recibiréis la primera circular informativa.

Un abrazo,
Javier Fernández Ruiz

2. Premio de la 11ª Reunión Anual de la SEIC, Pontevedra, 2010

EFFECTOS BENEFICIOSOS A LARGO PLAZO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CANNABIDIOL SOBRE LA FUNCIÓN NEUROLÓGICA EN UN MODELO *IN VIVO* DE HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL

Ruth Pazos
FIB-Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal (EHIN) constituye el trastorno neurológico más frecuente del período perinatal, afectando de forma crítica al desarrollo normal del SNC y causando la muerte a cerca de un millón de recién nacidos a término cada año en el mundo (Volpe *et al.*, 2001). Además del riesgo de muerte, la EHIN representa una terrible fuente de secuelas físicas y psíquicas para los niños afectados, con los consiguientes costes sociales y económicos (Martínez-Orgado *et al.*, 2007).

Tras un episodio hipóxico-isquémico (HI) se desencadena una cascada de eventos moleculares que conducen a la muerte neuronal y consiguiente daño cerebral. Este daño cerebral se extiende desde las áreas inicialmente dañadas, llegando a involucrar a áreas más amplias a los 3-4 días tras la lesión, como se ha comprobado en estudios con resonancia magnética (RM), (Fatemi *et al.*, 2009).

En un modelo *in vivo*, utilizando lechones de 24-48 horas de vida, nuestro grupo demostró que el CBD reducía a corto plazo el daño cerebral, siendo administrado post-HI, y en ausencia de efectos secundarios significativos (Alvarez *et al.*, 2008). Esto convierte al CBD en un candidato ideal para ser empleado en humanos. Sin embargo, es necesario demostrar previamente que CBD es un tratamiento eficaz y seguro también a largo plazo. Para ello utilizamos un modelo *in vivo* en ratas Wistar recién nacidas (7-10 días), basado en el llamado modelo de Rice-Vanucci.

Brevemente, en cada cría se disecciona la arteria carótida común izquierda, mediante electrocoagulación, bajo anestesia con sevoflurano. Tras un período de recuperación junto a la madre (3 horas), las crías HI

se disponen en recipientes de vidrio de 500 ml, inmersos en un baño a 37 °C, para ser expuestas a O₂ 10% durante 2 h. Las crías Sham son anestesiadas y se les practica una incisión que igualmente se sutura, pero sin manipulación de la carótida ni posterior hipoxia. A continuación, y tras la reanimación espontánea de las crías, tanto las HI como las Sham se reparten aleatoriamente para recibir en inyección subcutánea de 0.1 ml, el tratamiento con CBD a la dosis óptima definida en el modelo de lechón (1mg/Kg), o vehículo. Finalmente se devuelven a su madre.

A las 4 semanas, las crías se someten a distintas pruebas neuroconductuales (Rota-Rod, barra de equilibrio, test del cilindro y test de reconocimiento de objetos). Una vez realizadas las distintas pruebas, los animales son sacrificados para realizar las pruebas de RM que nos permitirán evaluar y cuantificar el volumen de lesión.

Tras analizar las imágenes de RM y cuantificar el área de lesión en estos animales, se observa un efecto neuroprotector del CBD a largo plazo. Este efecto protector presenta cierto dimorfismo sexual, siendo más evidente en los machos que en las hembras.

El CBD no sólo reduce el área de lesión, sino que también induce una recuperación funcional, tanto en funciones motoras como cognitivas. En las pruebas neuroconductuales también se han encontrado diferencias entre machos y hembras. Concretamente, en machos, el CBD reduce el área de lesión con la consiguiente mejora funcional en áreas motoras, traduciéndose en una mejor realización de las pruebas de coordinación motora (Rota-Rod) y también del test del cilindro, en el que se cuantifica el uso espontáneo de las patas delanteras para la exploración.

En cuanto a las hembras, la lesión afecta a áreas cerebrales implicadas en el mantenimiento del equilibrio. El tratamiento con CBD, a pesar de que no modifica el área de lesión, mejora la recuperación funcional de estas áreas, ya que los resultados en el test de la barra de equilibrio se observa una mejoría significativa en hembras pero no en machos.

En ambos sexos, el CBD conduce a la recuperación funcional de áreas cognitivas, ya que en las pruebas de reconocimiento de objetos (en la que se cuantifica el tiempo de exploración de un objeto nuevo, frente al tiempo de exploración de un objeto familiar), ambos grupos experimentan un aumento significativo en el tiempo de exploración del objeto nuevo.

En conclusión, la administración de CBD a ratas recién nacidas tras un episodio HI, conlleva una reducción del área de lesión, junto con mejorías funcionales en áreas motoras y cognitivas a largo plazo. Además, el tratamiento no implica efectos adversos a largo plazo, demostrando que

es un compuesto seguro y candidato para ser utilizado en un posible ensayo clínico en humanos.

Bibliografía:

Álvarez FJ et al., Neuroprotective effects of the non-psychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr Res.* 2008, 64(6): 653-8.

Fatemi A et al., Hypoxic ischemic encephalopathy in term infant. *Clin Peritanol.*, 2009, 36(4): 835-58

Martínez-Orgado J et al., The seek of neuroprotection: introducing cannabinoids. *Recent Patents CNS Drug Discov.* 2007, 2:131-139.

VolpeJJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. *Neurology of the newborn.* Vople JJ, ed., 2001, pp: 296-330.

3. Premio de la 11ª Reunión Anual de la SEIC, Pontevedra, 2010

Optimización de la acción antitumoral de los cannabinoides en Gliomas

Sofía Torres

Universidad Complutense de Madrid

Una de las posibles aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides es su uso como agentes antitumorales. Así, toda una serie de evidencias experimentales acumuladas durante los últimos años indican que los efectos antiproliferativos de los cannabinoides se deben, al menos en parte, a su capacidad para inducir autofagia y apoptosis en las células de diversos tipos de tumores, incluyendo los gliomas.

Los gliomas son el tipo más frecuente de tumor cerebral. La esperanza de vida de los pacientes con esta patología suele ser muy corta debido a que representa una de las formas más agresivas de cáncer y a que presentan una alta resistencia a los tratamientos habitualmente utilizados en oncología. Con estos antecedentes, puesto que es esperable que muchos tumores presenten a su vez resistencia al tratamiento con THC, en el laboratorio nos planteamos desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejorasen la eficacia de una posible terapia basada en cannabinoides.

Por un lado, con el fin de identificar posibles factores de resistencia al tratamiento con THC, analizamos el perfil de expresión génica mediante arrays de DNA de un conjunto de 10 líneas de glioma humano con

diferente sensibilidad al tratamiento con THC. De este modo, comprobamos que existía toda una serie de genes diferencialmente expresados entre células sensibles y resistentes a los cannabinoides. Uno de estos genes, estrechamente relacionado con la resistencia, es el factor de crecimiento midquina (Mdk).

La Mdk, un factor implicado en la progresión tumoral, se ha relacionado con mal pronóstico de diferentes tipos de tumores. En línea con estas observaciones, el análisis de la expresión de Mdk de 201 muestras de pacientes con glioma, entre los cuales había 115 Glioblastoma multiforme y 86 tumores con distinto grado de malignidad, reveló que los pacientes que presentaban una alta expresión de Mdk, tenían una menor supervivencia. Por tanto, estos resultados indican que la Mdk estaría relacionada con un peor pronóstico de los pacientes con gliomas y que, posiblemente, esta proteína debe desempeñar un papel importante en promover la resistencia a diversas terapias antitumorales.

A continuación nos planteamos analizar si la expresión de niveles elevados de Mdk podría condicionar directamente que las células tumorales respondan o no al tratamiento con cannabinoides. En línea con esa idea, redujimos la expresión de Mdk in vivo mediante la utilización de un RNA de interferencia en tumores derivados de células T98 (estos tumores son resistentes a la acción antitumoral del THC y presentan elevados niveles de Mdk). Así, aunque el

silenciamiento de Mdk por sí mismo no afectó al crecimiento tumoral, la reducción de los niveles de expresión de Mdk sensibilizó a los tumores derivados de células T98 a la acción antitumoral del THC, lo que a su vez se correlacionó con la activación de la ruta de muerte mediada por autofagia en dichos tumores (Lorente *et al.*, 2011).

Dado que nuestros resultados *in vitro* habían mostrado que la resistencia mediada por la Mdk dependía de la estimulación del receptor ALK (Anaplastic lymphoma kinase receptor), quisimos analizar la implicación de este receptor en la resistencia en modelos animales. Para ello utilizamos el inhibidor farmacológico de ALK (NVP-TE684), aunque este inhibidor no afectó por sí solo al crecimiento de los tumores derivados de células T98 cuando se co-administró conjuntamente con THC disminuyó el crecimiento tumoral a niveles similares a los obtenidos cuando en estos tumores la Mdk fue silenciada. Además, encontramos que sólo los tumores tratados con la combinación de THC y NVP-TAE684 presentaban un incremento de la autofagia y un mayor porcentaje de células apoptóticas. Estas observaciones apoyan de una manera clara la idea de que la Mdk - mediante la activación del receptor ALK - promueve la resistencia a la acción antitumoral del THC, impidiendo la activación de la ruta de muerte autofágica inducida por los cannabinoides. Por tanto, la inhibición del eje Mdk/ALK podría ser una estrategia terapéutica que permitiera sensibilizar a la acción antitumoral del THC.

Por otro lado, nos planteamos si la combinación de THC con el agente que se utiliza habitualmente en el tratamiento del Glioblastoma multiforme, el agente alquilante de DNA temozolamida (TMZ), podría contribuir a mejorar la respuesta de los tumores al tratamiento con los agentes individuales. Con el fin de evaluar la acción antitumoral de la combinación de THC y TMZ, generamos tumores mediante la inyección subcutánea de células U87 en ratones inmunodeficientes. Así, encontramos que los tumores en los que se co-administraron dosis efectivas de THC y TMZ presentaban una fuerte reducción del crecimiento tumoral que se correlacionaba con un incremento muy destacado de la autofagia y la apoptosis.

Resultados previos de nuestro laboratorio habían demostrado que la administración

de una preparación semejante al Sativex en tumores derivados de células U87 era capaz de reducir el volumen tumoral de manera igual de efectiva que el THC (Torres *et al.*, 2011). Por tanto, a continuación quisimos estudiar el efecto de la combinación de TMZ y la preparación semejante al Sativex. Así, encontramos que la administración de Sativex con TMZ fue igual de eficaz en reducir el crecimiento de los tumores que cuando se administró de manera conjunta TMZ y THC. Además, al igual que ocurría en los tumores tratados con THC y TMZ los tumores que habían sido tratados con TMZ en combinación con Sativex presentaban un fuerte incremento tanto de la autofagia como de la apoptosis. Estos resultados indican que la administración de Sativex y TMZ nos permitiría obtener el máximo efecto terapéutico reduciendo las dosis de THC.

No obstante, como hemos mencionado anteriormente, los gliomas son altamente resistentes a los tratamientos de quimioterapia. Los resultados anteriores mostraron que los tumores derivados de células U87 eran susceptibles al tratamiento individual con TMZ y cannabinoides. Por tanto, a continuación quisimos analizar el efecto de esa combinación de drogas en tumores que fueran resistentes a la acción de los cannabinoides y/o TMZ.

Se ha descrito que la principal causa de resistencia a la TMZ en gliomas está asociada al incremento en la expresión de la enzima O6metil guanina metil transferasa (MGMT). Por otra parte, y de acuerdo con estudios previos, las células de la línea T98 exhibieron mayores niveles de RNAm de MGMT que las células de la línea U87, lo cual se correlaciona con una mayor resistencia de las células T98 a la muerte inducida por TMZ. Por ello, decidimos analizar el efecto de la combinación de cannabinoides y TMZ en tumores derivados de células T98. Al igual que ocurría en los experimentos realizados con las células en cultivo, los tumores derivados de células T98 fueron resistentes al tratamiento con TMZ y presentaban mayores niveles de RNAm de la MGMT que los tumores derivados de células U87. Sin embargo, aunque los tumores derivados de células T98 eran resistentes a la administración individual de THC, Sativex y TMZ, cuando se co-administró THC y TMZ o Sativex y TMZ se redujo fuertemente el crecimiento tumoral, obteniendo al final del tratamiento un volumen próximo al volu-

men tumoral inicial. Además, este efecto se correlacionó con que dichos tumores presentaban un incremento tanto de la autofagia como de la apoptosis.

En conclusión, estas observaciones indican que la administración combinada de TMZ y cannabinoides es capaz de eludir la resistencia a la acción antitumoral de ambos agentes y, por tanto, podría constituir una alternativa terapéutica que podría contribuir

a mejorar el tratamiento del Glioblastoma Multiforme.

Bibliografía:

Lorente M et al. Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. *Cell Death Differ.* 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

Torres S et al., A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther.* 2011, 10(1):90-103.

4. Sativex (THC/CBD) aprobado en diferentes países europeos para el tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple como primera indicación. El desarrollo en otras indicaciones ha comenzado

Carlos Vila Silván
Diego González Segura
Medical Advisors
Almirall, Barcelona

El verano pasado las agencias de evaluación de medicamentos de Reino Unido y España aprobaron la ficha técnica de Sativex (spray de aplicación oromucosal proporcionando 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD por pulverización) para el tratamiento de la espasticidad moderada a grave debida a esclerosis múltiple (EM) que no ha respondido adecuadamente a otros fármacos como primera indicación en base al dossier de datos farmacéuticos, estudios preclínicos y ensayos clínicos presentados por GW Pharmaceuticals (Reino Unido), con el apoyo de sus socios Bayer (UK) y Almirall (resto de Europa). En ambos países el fármaco ya está disponible para su prescripción, tras la pertinente fase nacional de precio y reembolso.

A estas primeras aprobaciones se han sumado ahora (marzo 2011) las aprobaciones en Alemania, Austria, Dinamarca, Italia, República Checa y Suecia, donde ya se han iniciado las fases nacionales. En todos estos países se han revisado las normativas relacionadas con el uso terapéutico de derivados cannabinoides para permitir su acceso a los pacientes.

La EM es una enfermedad crónica degenerativa progresiva, a pesar de los tratamientos modificadores de la enfermedad (interferones...), y la espasticidad es uno de los síntomas más incapacitantes asociados a su evolución clínica. Los tratamientos disponibles frente a la espasticidad no consiguen

resultados satisfactorios en todos los pacientes, y aquellos inicialmente bien controlados con un fármaco pueden necesitar nuevas estrategias terapéuticas a medida que progresa la enfermedad a pesar del tratamiento activo continuo con fármacos como baclofeno, tizanidina o benzodiacepinas (incluida la polifarmacoterapia)¹. Así, existe una clara necesidad de disponer de mejores tratamientos para la espasticidad en la EM.

El cannabis se ha utilizado por los pacientes de esclerosis múltiple desde hace décadas, en busca de efectos antiespásticos y antiálgicos, como han recogido estudios epidemiológicos en diferentes países. Sin embargo, los efectos psicotrópicos del THC, con su consiguiente riesgo de dependencia asociada, la falta de estandarización y control del cannabis herbal y las dificultades para conseguirlo impiden su recomendación a los pacientes.

En los años noventa GW Pharmaceuticals inició la investigación de los principios activos del *C. sativa*. con la intención de subsanar esos inconvenientes. Inicialmente, el interés se centró principalmente en el THC, considerándose el principal cannabinoide activo para estos síntomas, básicamente por su acción sobre los receptores CB₁ y CB₂, pero pronto se evidenciaron ventajas de la combinación del THC y el cannabidiol (CBD). El CBD posee un perfil de afinidad receptorial diferente, sin actividad psicotrópica y mostró atenuación de los efectos psicótropos y sedantes del THC facilitando, por tanto, los efectos terapéuticos mediados por los cannabinoides^{2,3}.

Se disponía sólo de algunos estudios clínicos de pequeña dimensión de cannabinoides en la espasticidad relacionada con la EM⁴, básicamente por la mencionada preocupación de los médicos en relación con los efectos psicoactivos y la dependencia relacionada con el cannabis⁵.

Sativex es una solución que contiene una mezcla 1:1 de THC y CBD extraído de plantas *C. sativa* genéticamente idénticas: se seleccionaron dos variedades de planta, una con alta concentración de THC y otra de CBD, y se cultivan en condiciones rigurosamente controladas y estandarizadas (luz, humedad, suelo...), para procesarlas a continuación con estándares farmacéuticos y obtener los cannabinoides, que se decarboxilan para su activación y se formulan con etanol como solvente obteniéndose una solución en la que 2/3 son THC y CBD y el resto otros cannabinoides y sustancias procedentes de la planta (terpenoides...), todos ellos caracterizados.

Un riguroso plan de ensayos clínicos acordado con las agencias reguladoras ha demostrado que la actividad sobre el sistema endocannabinoide de Sativex es eficaz en el tratamiento de la espasticidad asociada a la EM en pacientes resistentes al tratamiento habitual. El programa de ensayos clínicos en espasticidad asociada a la EM ha incluido a más de 1.500 pacientes. En el transcurso de estos estudios, se ha acumulado una experiencia clínica de más de 1.200 pacientes-años con Sativex y se ha tratado a más de 660 pacientes de forma continuada durante 6 meses o más. Además, se dispone de una experiencia de farmacovigilancia de más de 6.700 pacientes-años en Canadá (2.500 pacientes-años) y de uso compasivo de Sativex (unos 2.000 pacientes en el Reino Unido, 150 en Italia y 300 en España) en diferentes indicaciones, principalmente dolor oncológico y síntomas de EM.

Tras diversos estudios piloto, en un primer ensayo de fase III controlado con placebo durante un período de tratamiento de 6 semanas la diferencia media respecto al valor basal de la espasticidad resistente en pacientes con EM fue de -21,5% vs. el valor basal, en la escala validada NRS de 0-10, con significación estadística vs. placebo. Asimismo, un 40% de los pacientes tuvieron mejorías significativas iguales o superiores a un 30% respecto su valor basal⁶

(un umbral del 30% de mejoría se considera de relevancia clínica para este síntoma).

Un segundo estudio de fase III más largo, de 14 semanas de duración, mostró una mejoría media de -19%, significativa vs. placebo (análisis PP, 79% de la muestra)⁷.

En análisis post-hoc de los dos estudios anteriores se vio que un período de prueba de 4 semanas con un umbral de respuesta en la escala NRS del 20% resultaba un buen factor pronóstico de respuesta final, definida como una reducción del 30% o superior⁸.

De esta manera se diseñó un tercer estudio de fase III⁹, en el cual se aplicó una innovadora metodología para identificar pronto a los pacientes respondedores a Sativex. Es un estudio de dos fases, compuesto por una evaluación simple ciego de la respuesta durante 4 semanas (fase A) al tratamiento con Sativex, seguida de un período aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas (fase B).

De los 572 pacientes incluidos en la fase A del tercer ensayo clínico de Sativex, periodo de prueba donde todos los pacientes recibían Sativex, se identificó al 47,5% de los pacientes previamente resistentes como respondedores iniciales al tratamiento con Sativex (definida como una mejoría $\geq 20\%$ con respecto al valor basal en la puntuación de espasticidad de la escala NRS) después del tratamiento durante 4 semanas¹⁰.

Sativex demostró una mejora igual o mayor al 30% en la escala NRS de espasticidad, en el 75% de los pacientes inicialmente respondedores ($p=0,0003$ vs. placebo) tras 12 semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas fueron notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición, y, en su mayoría se trataba de mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) o fatiga¹¹. Estas reacciones han sido mayormente de carácter leve a moderado cuando la dosis máxima se ha limitado a 12 pulverizaciones al día y se ha preconizado un escalado inicial en hasta 10 días de la dosis y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento.¹²

La tasa de abandonos por falta de tolerabilidad ha sido menor al 5% en el desarrollo clínico. No se han detectado casos de abuso

o adicción secundarios al uso en los estudios a corto o largo plazo. Los estudios de farmacocinética muestran niveles de THC en plasma de 10 a 60 veces inferiores con el uso de Sativex vs. el cannabis inhalado, y con un pico (C_{max}) que tarda tres veces más tiempo en alcanzarse. Estudios de riesgo de abuso con voluntarios sanos fumadores habituales de cannabis han mostrado que no son capaces de diferenciar Sativex de placebo aun cuando tomen cuatro sprays seguidos, algo que los pacientes deben hacer distribuyéndolos como mínimo en una hora y con un máximo de 12 veces al día.

Investigación clínica en otras indicaciones terapéuticas

Respecto a los estudios en marcha con Sativex en otras indicaciones, la más avanzada es dolor oncológico: los primeros ensayos clínicos en esta área han mostrado resultados positivos con Sativex. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, a doble ciego y con placebo, realizado en 177 pacientes con dolor oncológico intratable y con deficiente respuesta analgésica que mostró, entre otros datos que un 43% de pacientes tratados con Sativex mostraron una reducción igual o superior al 30% del valor de dolor basal (significativo vs. placebo)¹².

A finales de 2009 se finalizó el reclutamiento en un segundo estudio amplio de fase II/III en dolor en cáncer. Se incluyeron 360 pacientes en 14 países de Norte América, Europa, América latina y Sudáfrica. Los pacientes incluidos presentaban cáncer avanzado para los que no hay tratamiento curativo conocido y tienen un diagnóstico clínico de dolor asociado al cáncer que no se aliviaba totalmente con el tratamiento opiode. Este grupo de pacientes representa un 30% de las personas que padecen cáncer en estado terminal. Se estima que los resultados puedan estar disponibles para su publicación durante el año 2011. Otro estudio de fase tres con mayor tamaño de muestra ha empezado a principios de este año, y un segundo empezará a finales de año.

Además del dolor oncológico, se han realizado estudios con Sativex en otras indicaciones como dolor neuropático¹³⁻¹⁶, dolor crónico y refractario¹⁷⁻²⁰, vejiga espástica²¹,

síntomas ansioso-depresivos, y efectos orexígenos (estimulantes del apetito)²². En todas estas áreas terapéuticas se observaron mejoras con Sativex respecto al placebo, que se deberán confirmar con futuros estudios.

La combinación de THC y CBD, junto con la formulación de Sativex, han demostrado ser una vía válida para compensar la psicoactividad del THC, manteniendo la actividad clínica buscada en espasticidad en EM, mientras que parece ofrecer también buenos resultados en el dolor oncológico resistente. Estos datos confirman las posibilidades terapéuticas de los cannabinoides, una vez manejados los riesgos psicoactivos del THC, y abren un camino a futuros desarrollos para aportar opciones en áreas con necesidades no cubiertas de pacientes con diferentes patologías crónicas. Nos esperan unos años muy interesantes respecto a nuevos datos clínicos con cannabinoides.

Bibliografía:

- 1 Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8: 319-329.
- 2 Docagne F, Mestre L, Loria F et al. Therapeutic potential of CB2 targeting in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12: 185-195.
- 3 Pérez J. Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs of Today* 2006; 42: 495-501.
- 4 Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006; 147: S163-S171.
- 5 Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006; 66: 234-246.
- 6 Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 290-296.
- 7 Collin C, Ehler E, Waberszinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 12: S111-112.
- 8 Collin C, Duncombe P. Meta-analysis of the effects of Sativex® on spasticity associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: S13.
- 9 Novotna A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011 Mar 1. doi:

10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x. [Epub ahead of print]

10 Montalbán X, Wright S. Trial period for new symptomatic treatments: lessons learnt from a Sativex in MS spasticity clinical trial. *Mult Scler* 2009; 15: S272.

11 Ficha técnica de Sativex

12 Johnson et al, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients With Intractable Cancer-Related Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Feb;39(2):167-79.

13 Rog et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(6):812-819

14 Nurmikko et al. Sativex successfully treats neurophatic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007

15 Rog et al. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabiol for neurophatic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007; 29(9):2068-79

16 Durán M et al. Estudi pilot de seguiment dels pacients que reben Sativex com a ús compassiu o com a medicació estrangera de sis centres hospitalaris de Barcelona per el tractament del dolor neuropà-

tic, l'espasticitat secundària a esclerosi múltiple o la síndrome d'anorèxia-caquèxia (SEGUIVEX). Fundació Institut Català de Farmacologia 2008

17 Notcutt et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 "N of 1" studies. *Anaesthesia* 2004; 59:440-452

18 Berman et al. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neurophatic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2004; 112:299-306

19 Blake et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45(1):50-2

20 Russo EB. et al. Cannabis, pain, and sleep: lesson from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1729-1743

21 Brady et al. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(4):425-33

22 Ruhstaller et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-caquexia syndrome: a multicenter, phase III randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In- Cachexia-study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3394-400

5. Agenda

Congresos sobre cannabinoides

Cannabinoid Function in the CNS Gordon Research Conference
22-27 mayo de 2011

Les Diablerets, Suïza

Más información: <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2011&program=cannab>

21st Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society
5-10 julio de 2011

St. Charles, Illinois, USA

Más información: <http://www.icrs2011.org/>

IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine y 5th European Workshop on Cannabinoid Research

8-10 septiembre de 2011

Bonn, Alemania

Más información: <http://www.bonn2011.org/>

Otros congresos de interés

XXXVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol
7-9 abril de 2011

Madrid

Más información: <http://www.socidrogalcohol2011.org/>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Distribution of lipids in human brain. Veloso A, Fernández R, Astigarraga E, Barreda-Gómez G, Manuel I, Giralt MT, Ferrer I, Ochoa B, Rodríguez-Puertas R, Fernández JA. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Mar 26. [Epub ahead of print]

Deletion of CB(2) Cannabinoid Receptor Induces Schizophrenia-Related Behaviors in Mice. Ortega-Alvaro A, Aracil-Fernández A, García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Manzanares J. *Neuropsychopharmacology.* 2011 Mar 23. [Epub ahead of print]

Involvement of the endocannabinoid system in alcohol dependence: The biochemical, behavioral and genetic evidence. Erdozain AM, Callado LF. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Mar 15. [Epub ahead of print]

Obesity-dependent cannabinoid modulation of proliferation in adult neurogenic regions. Rivera P, Romero-Zerbo Y, Pavón FJ, Serrano A, López-Ávalos MD, Cifuentes M, Grondona JM, Bermúdez-Silva FJ, Fernández-Llebrez P, de Fonseca FR, Suárez J, Pérez-Martín M. *Eur J Neurosci.* 2011 Mar 14. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07650.x. [Epub ahead of print]

Alcohol use, illicit drug use, and road rage. Fierro I, Morales C, Alvarez FJ. *J Stud Alcohol Drugs.* 2011 Mar;72(2):185-93

Incidental findings from lung CT scans: Implications for research. Aldington S, Shirtcliffe P, Nowitz M, Kingzett-Taylor A, Tweed M, Weatherall M, Soriano JB, Beasley R. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011 Feb;55(1):20-5

Substance use, violence, and unintentional injury in young holidaymakers visiting mediterranean destinations. Hughes K, Bellis MA, Calafat A, Blay N, Kokkevi A, Boyiadji G, do Rosario Mendes M, Bajcárova L. *J Travel Med.* 2011 Mar;18(2):80-9

Neurochemical basis of cannabis addiction. Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P. *Neuroscience.* 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]

Cocaine and other illicit drugs in airborne particulates in urban environments: A reflection of social conduct and population size. Viana M, Postigo C, Querol X, Alastuey A, López de Alda MJ, Barceló D, Artíñano B, López-Mahía P, García Gacio D, Cots N. *Environ Pollut.* 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]

Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid D(9) -THCV in animal models of Parkinson's disease. García C, Palomo C, García-Arencibia M, Ramos JA, Pertwee RG, Fernández-Ruiz J. *Br J Pharmacol.* 2011 Feb 16. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01278.x. [Epub ahead of print]

The endocannabinoid anandamide downregulates IL-23 and IL-12 subunits in a viral model of multiple sclerosis: Evidence for a cross-talk between IL-12p70/IL-23 axis and IL-10 in microglial cells. Correa F, Hernangómez-Herrero M, Mestre L, Loría F, Docagne F, Guaza C. *Brain Behav Immun.* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]

Cannabinoid-induced delayed gastric emptying is selectively increased upon intermittent administration in the rat: role of CB1 receptors. Abalo R, Cabezas PA, Vera G, López-Miranda V, Herradón E, Martín-Fontelles MI. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Feb 8. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01677.x. [Epub ahead of print]

Ectopic atrial rhythm associated with cannabis use. Fernández-Fernández FJ, Caínzos-Romero T, Mesías Prego A, Sesma P. *Minerva Cardioangiol.* 2011 Feb;59(1):119-20.

Allergic hypersensitivity to cannabis in patients with allergy and illicit drug users. Armentia A, Castrodeza J, Ruiz-Muñoz P, Martínez-Quesada J, Postigo I, Herrero M, Gonzalez-Sagrado M, de Luis D, Martín-Armentia B, Guisantes JA. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Jan 25. [Epub ahead of print]

Estradiol Decreases Cortical Reactive Astrogliosis after Brain Injury by a Mechanism Involving Cannabinoid Receptors. López Rodríguez AB, Mateos Vicente B, Romero-Zerbo SY, Rodríguez-Rodríguez N, Bellini MJ, Rodríguez de Fonseca F, Bermudez-Silva FJ, Azcoitia I, Garcia-Segura LM, Viveros MP. *Cereb Cortex*. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]

Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced vascular changes and inflammation in the mouse brain: an intravital microscopy study. Ruiz-Valdepeñas L, Martínez-Orgado JA, Benito C, Millán A, Tolón RM, Romero J. *J Neuroinflammation*. 2011 Jan 18;8(1):5

Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. Lorente M, Torres S, Salazar M, Carracedo A, Hernández-Tiedra S, Rodríguez-Fornés F, García-Taboada E, Meléndez B, Mollejo M, Campos-Martín Y, Lakatos SA, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. *Cell Death Differ*. 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, Pulido G, Miñano MJ, Toledo E, Illa JM, Martín M, Miralles ML, Miret S, Campanera S, Bernabeu C, Navarro ME, Fañanás L. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Jan 14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01665.x. [Epub ahead of print]

Enhanced in vivo absorption of CB-1 antagonist in rats via solid solutions prepared by hot-melt extrusion. Ranzani LS, Font J, Galimany F, Santanach A, Gomez-Gomar AM, Casadevall G, Gryczke A. *Drug Dev Ind Pharm*. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. *Mol Cancer Ther*. 2011 Jan;10(1):90-103

Dissimilar interaction of CB1/CB2 with lipid bilayers as revealed by molecular dynamics simulation. Ramos J, Cruz VL, Martínez-Salazar J, Campillo NE, Páez JA. *Phys Chem Chem Phys*. 2011 Mar 7;13(9):3660-8

Regulatory role of cannabinoid receptor 1 in stress-induced excitotoxicity and neuroinflammation. Zoppi S, Pérez Nievas BG, Madrigal JL, Manzanares J, Leza JC, García-Bueno B. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Mar;36(4):805-18. Epub 2010 Dec 8.

Nigrostriatal denervation changes the effect of cannabinoids on subthalamic neuronal activity in rats. Morera-Herreras T, Ruiz-Ortega JA, Linazasoro G, Ugedo L. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar;214(2):379-89

Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E, Palazuelos J, Julien B, Salazar M, Börner C, Benito C, Carrasco C, Díez-Zaera M, Paoletti P, Díaz-Hernández M, Ruiz C, Sendtner M, Lucas JJ, de Yébenes JG, Marsicano G, Monory K, Lutz B, Romero J, Alberch J, Ginés S, Kraus J, Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Guzmán M. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):119-36

Overexpression of CB2 cannabinoid receptors decreased vulnerability to anxiety and impaired anxiolytic action of alprazolam in mice. García-Gutiérrez MS, Manzanares J. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):111-20

The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. Andradas C, Caffarel MM, Pérez-Gómez E, Salazar M, Lorente M, Velasco G, Guzmán M, Sánchez C. *Oncogene*. 2011 Jan 13;30(2):245-52

Genes differentially expressed in CB1 knockout mice: involvement in the depressive-like phenotype. Aso E, Ozaita A, Serra MÀ, Maldonado R. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Jan;21(1):11-22

Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis. Postigo C, de Alda ML, Barceló D. *Environ Int*. 2011 Jan;37(1):49-55

Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Puerta C, Cantillano V, López Zurita C, Trujols J. *Psychiatry Res*. 2011 Jan 30;185(1-2):205-10

Neural differentiation from human embryonic stem cells as a tool to study early brain development and the neuroteratogenic effects of ethanol. Taléns-Visconti R, Sanchez-Vera I, Kostic J, Perez-Arago MA, Erceg S, Stojkovic M, Guerri C. *Stem Cells Dev*. 2011 Feb;20(2):327-39

Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of *Macaca fascicularis*. Lanciego JL, Barroso-Chinea P, Rico AJ, Conte-Perales L, Callén L, Roda E, Gómez-Bautista V, López IP, Lluís C, Labandeira-García JL, Franco R. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):97-104

What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Verdejo-García A. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):377-406

Influence of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene on anthropometric parameters and insulin resistance in women with obesity. de Luis DA, González Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. *Metabolism*. 2011 Feb;60(2):272-6

Decreased GABAA and GABAB receptor functional activity in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. Urigüen L, García-Gutiérrez MS, Manzanares J. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):105-10

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC, Madrid)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Vocales:</u>	Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández-Espejo (Universidad de Sevilla) Onintza Sagredo (Universidad Complutense de Madrid) Eduardo Molina-Holgado (Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) José Antonio Ramos (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Secretario:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III
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>