

Carta al editor

## Carta: Evaluación preclínica de la capacidad de abuso del ácido ajulémico

Jenny L. Wiley

Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad Virginia Commonwealth, Richmond, VA, EE.UU.

**Dirección del autor:** Jenny L. Wiley, [jwiley@vcu.edu](mailto:jwiley@vcu.edu)

La principal cuestión planteada por el Dr. Burstein en su comentario [4] sobre el trabajo de Vann et al. [7] era de esperar: hasta qué punto los resultados preclínicos de un nuevo medicamento se pueden utilizar para predecir eficacia y/o efectos secundarios clínicos en humanos. Este tema ha sido ampliamente estudiado a nivel preclínico desde que comenzaron a usarse los resultados de éste tipo de estudios en el desarrollo de nuevos fármacos. Más aun, la utilidad de dichas investigaciones son ampliamente reconocidas hasta el punto que en los EE.UU., para la realización de un ensayo clínico, es necesario la presentación de resultados preclínicos (así como el perfil de toxicidad) positivos. De hecho, el desarrollo y la promoción del ácido ajulémico (*ajulemic acid*, AJA) ha dependido de dichos resultados. En el caso de fármacos (como el AJA) similares a sustancias de abuso (en estructura, afinidad de acople u otra característica bioquímica o comportamental), la predicción de los efectos psicoactivos es de particular importancia y la evaluación preclínica de la posibilidad de abuso se realiza con frecuencia antes que el nuevo fármaco sea libremente comercializado.

Por lo general son cuatro las técnicas más importantes usadas para evaluar de manera preclínica la posibilidad de abuso: la equivalencia farmacológica, la discriminación de droga, la autoadministración y el perfil de dependencia física [1]. Las pruebas tétradas está comprendidas dentro de las de equivalencia farmacológica. Los cannabinoides producen típicos efectos en estas pruebas, con lo que era de esperar que un nuevo cannabinoide psicoactivo se comportara de la misma manera. Nuestra investigación [7] ha demostrado que el AJA produce los mismos efectos que el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) en las pruebas tétradas, resultados verificados por otros, pero no todos, los estudios empíricos realizado al respecto [ver revisión en 9]. Sin embargo, como reconoce Vann et al. [7] y ha sido comprobado de manera empírica en una investigación anterior [11], las pruebas tétradas no son totalmente selectivas para los cannabinoides. Por lo tanto, este modelo no se puede utilizar como único predictor para la psicoactividad de los cannabinoides.

En cambio, la discriminación del  $\Delta^9$ -THC es la prueba farmacológica más selectiva posible disponible para predecir los efectos subjetivos típicos de la marihuana en nuevos medicamentos [ver revisión en 2]. Su selectividad farmacológica empírica ha sido demostrada en ratas [3] y en primates, tanto no humanos [12] como humanos [8]. Mientras que los derivados de la planta y los cannabinoides sintéticos que se acoplan a los receptores CB1 y/o las sustancias que provocan una intoxicación en humanos de forma rápida y dosisdependiente son sustituidos por el  $\Delta^9$ -THC en este tipo de estudios, no ocurre igual con otras drogas con amplia variedad de características farmacológicas [10]. Además, la capacidad de que los cannabinoides sean sustituidos por el  $\Delta^9$ -THC está altamente correlacionada con la potencia que tengan respecto a los típicos efectos subjetivos que la marihuana provoca en los humanos [2]. Según los resultados de la prueba de discriminación del  $\Delta^9$ -THC de Vann et al. [7], el AJA sería predictor para los efectos subjetivos del  $\Delta^9$ -THC en humanos, por lo menos a cierta dosis. La cuestión clave es saber si estos efectos están presentes a dosis terapéutica.

El AJA se muestra prometedor para cierto número de indicaciones terapéuticas [9], con resultados de eficacia variables según la dosis. Puesto que la única posible indicación terapéutica para el AJA empíricamente evaluada en Vann et al. [7] era el dolor inflamatorio (según el completo modelo de inducción dolorosa mecánica de Freud), los resultados se pueden aplicar solamente para la evaluación del perfil terapéutico en esta indicación. No pretendemos extrapolar las conclusiones de los resultados obtenido cuando se emplean dosis terapéuticas menores y, según lo observado en el comentario del Dr. Burstein, "...debemos aconsejar cautela a la hora de generalizar a todas las condiciones patológicas los datos obtenidos por discriminación de droga vs. analgesia" [4]. Sin embargo también hay que destacar que, hasta la fecha, el dolor es la única indicación terapéutica en la que se han publicado datos empíricos de eficacia clínica del AJA.

Mas aquí subyace un problema: los datos publicados sobre la eficacia clínica del AJA como analgésico referentes a su índice terapéutico son prometedores, pero no concluyentes. Puede ser cierto que, en los ensayos clínicos, ni los voluntarios sanos ni los pacientes con dolor hayan dicho presentar efectos subjetivos o cognitivos del tipo de los provocados por la marihuana a las dosis probadas (hasta 10 mg/día y 80 mg/día en voluntarios sanos y pacientes con dolor, respectivamente) [5, 6]; sin embargo, la capacidad analgésica eficaz a las dosis probada en estos ensayos no está clara (ver 9 para más ampliación). Los efectos analgésicos del AJA sólo fueron significativamente estadísticos en una de las dos mediciones que se realizaron al día, con resultados no significativos en la otra. En éste estudio cruzado, además, la magnitud del efecto analgésico fue similar a la magnitud del cambio en la analgesia observada entre los pacientes que recibieron las distintas secuencias de presentación del fármaco y el placebo [ver tabla 1 y cuadro 2 en referencia 5]. Por ejemplo, la media del valor basal del dolor en una escala análoga visual (semana 1, por la mañana) para el grupo AJA-placebo era de 45'3. Esta valoración del dolor era medida antes de la administración de cualquier medicamento. El AJA produjo una reducción del 28'84% (una diferencia media de 13'06). El valor medio basal del dolor (semana 1, por la mañana) para el grupo placebo-AJA era de 65'63. La diferencia entre los dos valores basales era de 20'33 (que excede la diferencia de medida producida por el AJA en el grupo que recibió la secuencia AJA-placebo). Basándonos en estos resultados, es probable que para el control adecuado del dolor en la mayoría de los pacientes sean necesarias dosis superiores a 80 mg/día. Puesto que en éste estudio clínico no ha sido determinada la psicoactividad a altas dosis, es actualmente imposible determinar el índice terapéutico para los efectos analgésicos del AJA en humanos. A falta de dichos datos clínicos, me gustaría defender la idea de que las técnicas evaluadoras preclínicas validadas empíricamente representen la mejor alternativa para predecir hasta qué punto el AJA puede tener los típicos efectos psicoactivos cannabinoides en humanos. Por lo tanto, basándonos en los resultados de nuestro estudio [7], predecimos que el efecto de intoxicación típica de la marihuana acompañaría al de la eficacia analgésica clínica del AJA. El Dr. Burstein recalca en la conclusión de su comentario que "solo más trabajos, en humanos y a dosis terapéuticas, nos proporcionará algunas respuestas" [4]. Agregaría que tales estudios pueden, no sólo responder las cuestiones referentes al índice terapéutico del AJA, sino también sobre temas científicos más amplios, como si son o no separables los efectos psicoactivos y terapéuticos de los cannabinoides. También agregaría una advertencia: aunque los resultados preclínicos de los estudios de discriminación de droga pueden predecir efectos psicoactivos en voluntarios sanos (y, por lo tanto, posibilidad general de abuso), no está claro si pueden

utilizarse en a pacientes con dolor. Como sabemos de cualquiera que sufre dolor crónico, éste en sí mismo puede tener consecuencias psicológicas. Las consecuencias del dolor sobre el bienestar subjetivo pueden, de manera variable, modificar los efectos psicoactivos de fármacos como el AJA. Es necesario que se hagan más investigaciones en éste sentido.

### Agradecimientos

Esta respuesta ha sido escrita por completo por el autor, que no tiene ningún conflicto de interés financiero o personal con respecto a los comentarios presentados aquí. El autor agradece la financiación del National Institutes of Health / National Institute on Drug Abuse en la investigación científica básica de los cannabinoides.

### Referencias

1. Balster RL. Drug abuse potential evaluation in animals. *Br J Addict.* 1991;86:1549-58.
2. Balster RL, Prescott WR.  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16:55-62.
3. Barrett RL, Wiley JL, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology* 1995;118:419-24.
4. Burstein SH. In humans, ajulemic acid has a more favorable side-effect profile than THC for the treatment of chronic neuropathic pain. *Cannabinoids* 2007; this issue.
5. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1757-62.
6. Salim K, Schneider U, Burstein S, Hoy L, Karst M. Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. *Neuropharmacology* 2005;48:1164-71.
7. Vann RE, Cook CD, Martin BR, Wiley JL. Cannabimimetic Properties of Ajulemic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Nov 14; [Epub ahead of print]
8. Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology.* 2002;161:331-9.
9. Wiley JL. Ajulemic acid. *IDrugs* 2005;8:1002-11.
10. Wiley J. Cannabis: Discrimination of "internal bliss"? *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;64:257-60.
11. Wiley JL, Martin BR. Cannabinoid pharmacological properties common to other centrally acting drugs. *Eur J Pharmacol.* 2003;471:185-93.
12. Wiley JL, Huffman JW, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of the discriminative

stimulus effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in  
rhesus monkeys. Drug Alcohol Depend.

1995;40:81-86.