

Carta al editor

Carta: Los medicamentos cannabinoides y la necesidad del método científico

Ethan B. Russo

GW Pharmaceuticals, Vashon, Washington, USA

Dirección del autor: Ethan B. Russo, erusso@gwpharm.com

Los medicamentos cannabinoides deben estar estandarizados para poder conseguir la total confianza de médicos y pacientes, su eficacia y seguridad deben ser demostradas en ensayos clínicos aleatorios estadísticamente significativos (ECAs) reconocidos por las autoridades internacionales, y seguir el método científico moderno.

El Dr. Grinspoon afirma que se está creando un estado dual para los fármacos cannabinoides (los aprobados vs. los ilegal) [1]. Sin embargo la americana Food and Drug Administration (FDA), agencia encargada de aprobar los medicamentos, no puede considerar a los materiales herbales en bruto como tales a la hora de aplicarles el status de medicina moderna. El cannabis en bruto actualmente disponible para el paciente es un producto altamente variable con respecto a su composición. En los EE.UU. existe un protocolo para la prescripción de productos botánicos estandarizados [2], proporcionando un modelo regulador para la aprobación de los fitofármacos (medicinas botánicas). Aunque no hay asociación etiológica probada entre fumar cannabis y el desarrollo de cáncer de pulmón [3], es innegable que produce irritación bronquial, tos crónica y alteraciones histológicas [4], y existe riesgo de provocar enfermedades infecciosas, como la transmisión de la meningitis meningocócica [5]. Sólo éstos datos hacen imposible que el cannabis fumado sea aceptado como producto de prescripción por las distintas normativas reguladoras en la mayoría de los países. Las leyes estatales existentes que permiten el uso medicinal de la marihuana todavía requieren de la prescripción y seguimiento de un médico; la mayoría de ellos preferirían recetar una forma farmacéutica aprobada por la FDA.

Aunque la vaporización del cannabis disminuye el daño respiratorio al reducir el punto de combustión [6] y el nivel de monóxido de carbono en sangre [7], no puede eliminar todos los hidrocarburos poliaromáticos potencialmente cancerígenos [8], además de que da lugar a una absorción de THC tan inefectivo e imprevisible como cuando se fuma [7, 9]. La afirmación de que el cannabis fumado es “el patrón de oro” para los cannabinoides no se sostiene dada la notable penuria de ECA publicados [10, 11] y que sólo representarían los

primeros pasos del largo camino hacia su aprobación por la FDA. La anecdótica demanda de eficacia para el cannabis fumado representa poco en el actual panorama regulador [12]. Los estudios con cannabis fumado, con su vapor inhalado [7] o con THC puro [13] revelan curvas farmacocinéticas bruscas para el THC y existen casos registrados de efectos marcados de intoxicación psíquica a dosis terapéuticas. Es necesario el desarrollo de un sistema que permita la absorción sin provocar efectos adversos indeseados. El material debe también estar libre de microorganismos patógenos. Los problemas que han tenido en éste sentido Holanda y Canadá en sus programas de cannabis en bruto han llevado a sus autoridades a tener que tratar el material cosechado con radiación gamma.

El progreso trae consigo el desarrollo de nuevas medicinas recetables basadas en el cannabis. Han comenzado amplios ensayos clínicos, principalmente en Europa, así como investigaciones con el extracto de cannabis Cannador para el tratamiento de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple (EM) [14] y a otras enfermedades.

Los estudios que se encuentra más avanzado son los del Sativex®, aerosol que se aplica sobre la mucosa oral, obtenido a partir de dos extractos estandarizados de la totalidad de cannabis (el Tetranabinex® rico en tetrahidrocannabinol, THC, y el Nabidiolex® rico en cannabidiol, CBD) [15], y que contiene 2'7 mg de THC y 2'5 de CBD en cada pulsación. Los extractos se obtienen de líneas clonales cultivadas en medio orgánico bajo temperatura controlada y siguiendo las Prácticas de Buena Agricultura y Manufacturación (Good Agricultural and Manufacturing Practices). Se controla la cantidad de fitocannabinoides, terpenoides y otros componentes para garantizar una constante estandarización [16, 17].

Desde Junio de 2005 el Sativex está aprobado para su prescripción en Canadá para el dolor neurológico central en la EM. Está disponible en pacientes seleccionados en el Reino Unido y Cataluña (España). La FDA ha concedido al Sativex el status de Nuevo Medicamento Para Investigación para que pueda completar en los

EE.UU. ensayos clínicos en etapas avanzadas para el dolor oncológico rebelde a tratamiento.

Ya han concluido numerosos ensayos clínicos en Fase II-III con el Sativex para el dolor neurológico central y periférico, la espasticidad y los síntomas urinarios en la EM, la artritis reumatoide y el dolor oncológico [18-26], con resultados significativos en cuanto a mejoría de síntomas rebeldes al tratamiento convencional. Las escalas análogas visuales sobre síntomas de intoxicación psíquica tras una dosificación inicial suelen ser cifras de un solo dígito sobre un total de 100 puntos, lo que significa que no son necesarias dosis psicoactivas para conseguir ventajas terapéuticas. La mayoría de los pacientes no esperan de éstos fármacos ni euforia ni cualquier otra alteración del estado o de la capacidad mental, sino un control de sus síntomas.

No se ha observado fenómeno de tolerancia ni síntomas significativos de abstinencia con el Sativex a largo plazo en los estudios sobre seguridad realizados durante hasta cinco años, incluso cuando la administración ha tenido que suspenderse de manera brusca [19].

El inicio de los efectos terapéuticos del Sativex tras su administración sobre la mucosa oral es de 15-40 minutos [27] con un perfil farmacocinético constante [28]. Un plazo mucho menor que el intervalo de 1-2 horas del THC cuando se usa en aceite de sésamo [29], y suficientemente rápido para permitir la dosificación correcta para conseguir mejoría sintomática sin que se produzca fenómeno de refuerzo. La mayoría de los participantes en los ensayos clínicos consiguen una dosis tolerable eficaz de Sativex en un plazo de 7-10 días mediante la auto-dosificación. Con más de 2.000 enfermos al año en ensayos clínicos y monitorización SAFEX, y dos años de experiencia comercializado en Canadá, no se ha detectado ningún caso de abuso o de uso lúdico.

Se han realizado tres estudios para comprobar el perfil de efectos adversos en pacientes que consumían cannabis fumado en los programas gubernamentales de Canadá [30] y los Países Bajos [31, 32]. Su comparación con los pacientes incluidos en el del Sativex-SAFEX confirman que los eventos adversos con el cannabis fumado son mucho más frecuentes e intensos [12], sobretodo en lo que respecta a la función cognitiva y a la vigilancia. Por el contrario, con el Sativex no se ha detectado ni tos ni irritación pulmonar.

El Sativex ha demostrado ser, por sí mismo, distinto al THC debido a su peculiar composición y forma de administración. El CBD no sólo contribuye notablemente con su efecto analgésico, antiinflamatorio y antioxidante [33-35], sino también atenúa la intoxicación psíquica, la taquicardia y otros efectos del THC [15, 36]. El CBD aporta efectos inmunomoduladores beneficiosos en trastornos autoinmunes (como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal) mediante la inhibición del factor-alfa de necrosis tisular [37] y la recaptación de la adenosina por su acción sobre sus receptores A2A [38]. Sin embargo, la mayoría del cannabis cultivado en norteamericano y en

gran número de países europeos no tienen prácticamente CBD [39-41].

El Marinol ha demostrado ofrecer ventaja analgésica en el dolor neurológico central en la EM [42]. A pesar de que la dosis de THC fue 2 veces y medio superior en el grupo del Sativex, con éste se obtienen beneficios similares [25] con un perfil de efectos adversos menor, lo que demuestra una contribución del CBD en la mejoría del índice terapéutico del THC [12].

En un ECA realizado con pacientes con dolor oncológico rebelde a tratamiento, el Sativex dio lugar a una mejoría analgésica estadísticamente significativa, mientras que no ocurrió con el Tetranabinex (sin CBD) [26], lo que demuestra la necesidad de seleccionar la preparación más eficaz posible en este desafiante contexto clínico.

Por último, ¿renunciarán los pacientes al cannabis fumado por un medicamento recetable? Sí, aparentemente. Aproximadamente el 50% de los individuos incluidos en los ensayos clínicos con Sativex habían consumido antes cannabis, por motivos terapéuticos o lúdicos. El 70% de ellos obtuvieron suficiente beneficio como para solicitar su continuación en los estudios SAFEX [12]. De los enfermos que recibieron Sativex, no se detectó diferencias en cuanto a eficacia entre los que tenían experiencia previa con marihuana y los que no.

La evidencia apoya la viabilidad del desarrollo de medicamentos derivados del cannabis que cumplan con las normas reguladoras, sin excepción. Las ventajas son numerosas, e incluyen la necesidad de conseguir un producto seguro, con sus correspondientes controles de calidad y evitando los riesgos del mercado negro.

Los pacientes de todo el mundo buscan una mejoría sintomática de fármacos aprobados y que sus médicos les puedan recetar, con la confianza de que sea un producto estandarizado, seguro, eficaz y reembolsable por el gobierno o alguna compañía de seguros privada. De ésta forma, se puede establecer una clara división entre los enfermos y los que sólo buscan emociones nuevas. El Sativex es el nuevo patrón de oro para los fármacos cannabinoides y su presencia hace que la solución al problema de la prescripción del cannabis pueda estar al alcance de la mano.

Agradecimientos

El autor es Consejero Médico Jefe de GW Pharmaceuticals.

References

1. Grinspoon L. On the future of cannabis as medicine. *Cannabinoids*. 2007 (in press).
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Botanical drug products. In: Services UDoHaH, editor: US Government; 2004. p. 48.
3. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.. 2006 ;15(10):1829-34.
4. Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63(2):93-100.
 5. Zanicco V. Meningococcal cases linked by sharing joints. [cited 2005 April 8]; Available from: http://www.vch.ca/news/docs/2005_04_07_mening_joints.pdf
 6. Earleywine M, Smucker Barnwell S. Decreased respiratory symptoms in cannabis users who vaporize. *Harm Reduct J.* 2007;4(1):11.
 7. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 (in press).
 8. Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S. Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *J Cannabis Ther.* 2004;4(1):7-27.
 9. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci.* 2006;95(6):1308-17.
 10. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF, Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:258-66.
 11. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2007;68(7):515-21.
 12. Russo EB. The solution to the medicinal cannabis problem. In: Schatman ME, editor. *Ethical issues in chronic pain management.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis 2006. p. 165-94.
 13. Miller J, Meuwisen I, ZumBrunnen T, de Vries M. A Phase I evaluation of pulmonary dronabinol administered via a pressurized metered dose inhaler in healthy volunteers. *American Academy of Neurology;* 2005; Miami Beach, FL; 2005.
 14. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; 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(9395):1517-26.
 15. Russo EB, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66(2):234-46.
 16. Potter D. Growth and morphology of medicinal cannabis. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids.* London: Pharmaceutical Press 2004. p. 17-54.
 17. de Meijer E. The breeding of cannabis cultivars for pharmaceutical end uses. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids.* London: Pharmaceutical Press 2004. p. 55-70.
 18. 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.
 19. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson PJ. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:639-45.
 20. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003;17:18-26.
 21. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmonds S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 "N of 1" studies. *Anaesthesia.* 2004;59:440-52.
 22. 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.
 23. 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;10:425-33.
 24. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):50-2.
 25. Rog DJ, Nurmiko T, Friede T, Young C. Randomized controlled trial of cannabis based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):812-9.
 26. Johnson JR, Potts R. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: a randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy, safety and tolerability of Sativex and Tetra-nabinex in patients with cancer-related pain. *British Pain Society;* 2005 March 8-11; Edinburgh, Scotland; 2005.
 27. Robson P, Guy GW. Clinical studies of cannabis-based medicine. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and*

- cannabinoids. London: Pharmaceutical Press 2004. p. 229-70.
28. Guy GW, Flint ME. A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing pharmacokinetic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of as single dose of three formulations of cannabis based medicine extracts (CBMEs)(GWPD9901), plus a two period tolerability study comparing pharmacodynamic effects and pharmacokinetic characteristics of a single dose of a cannabis based medicine extract given via two administration routes (GWPD9901 EXT). *J Cannabis Ther.* 2003;3(3):35-77.
 29. Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. Abuse potential of dronabinol (Marinol). *J Psychoactive Drugs.* 1998;30(2):187-96.
 30. Lynch ME, Young J. Report on a case series of patients using medicinal marijuana for management of chronic pain under the Canadian Medical Marijuana Access Regulations. Symposium on the Cannabinoids; 2005; Clearwater, FL: International Cannabinoid Research Society; 2005. p. 42.
 31. Janse AFC, Breekveldt-Postma NS, Erkens JA, Herings RMC. Medicinal gebruik van cannabis.: PHARMO Instituut [Institute for Drug Outcomes Research]; 2004 April 2004.
 32. Gorter RW, Butorac M, Cobian EP, van der Sluis W. Medical use of cannabis in the Netherlands. *Neurology.* 2005;64(5):917-9.
 33. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther.* 2001;1(3-4):103-32.
 34. Pertwee RG. Cannabidiol as a potential medicine. In: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as therapeutics.* Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag 2005. p. 47-65.
 35. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(14):8268-73.
 36. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2004;24(3):305-13.
 37. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreaskos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(17):9561-6.
 38. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(20):7895-900.
 39. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF, 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci.* 2000;45(1):24-30.
 40. Mehmedic Z, Martin J, Foster S, ElSohly MA. Delta-9-THC and other cannabinoids content of confiscated marijuana: potency trends, 1993-2003. *International Association of Cannabis as Medicine; 2005 September 9-10; Leiden, Netherlands: International Association of Cannabis as Medicine; 2005.*
 41. King LA, Carpentier C, Griffiths P. Cannabis potency in Europe. *Addiction.* 2005;100(7):884-6.
 42. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004;329(7460):253.