

Comentario

En humanos, el ácido ajulémico tiene un perfil de efectos secundarios más favorable que el THC en el tratamiento del dolor neurológico crónico

Sumner H. Burstein

Departamento de Bioquímica y Farmacología Molecular, Hospital Clínico Universitario de Massachusetts, MA 01655, EE.UU.

Resumen

Hacemos un comentario de un artículo de Vann et al. (2006) sobre los efectos farmacológicos del ácido ajulémico comparado con otros agonistas de los receptores CB1. Sus datos, obtenidos usando modelos animales, sugerían un perfil terapéutico como analgésico desfavorable. Sin embargo, los informes clínicos disponibles no apoyan tales conclusiones y denotan ciertas deficiencias en algunos de los modelos usados por él.

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Sumner H. Burstein, sumner.burstein@umassmed.edu

Se han sintetizado literalmente centenares de análogos cannabinoides durante años con el fin de separar la actividad psicoactiva de las propiedades terapéuticas. Solamente un grupo de ellos ha llegado más allá de la etapa preclínica, entre los que se encuentra el ácido ajulémico (*ajulemic acid*, AJA) [1]. El AJA está siendo investigado actualmente como posible tratamiento para la cistitis intersticial, enfermedad inflamatoria crónica de la vejiga para la cual no hay remedio eficaz. Una pregunta que se repite con frecuencia referente al AJA es si los trabajos preclínicos pueden predecir su posible actividad psicoactiva en humanos. Los numerosos informes realizados por múltiples e independientes laboratorios han tenido que reconocer que, con frecuencia, los resultados eran contradictorios [11]. La pequeña afinidad que tiene el AJA hacia el receptor CB1 parece ser la base para llegar a la conclusión de predecir acciones cannabimiméticas en humanos. Sin embargo, los datos clínicos disponibles hasta el momento no apoyan tales conclusiones [6,9].

Vann et al. (2006), en un reciente informe, procura verter luz sobre este largo debate referente al índice terapéutico del AJA [10]. Se refiere al ratio de efecto analgésico según la respuesta obtenida siguiendo un análisis de discriminación de droga donde no encontró separación de actividades. Afirma que los resultados de

sus estudios predicen ciertos efectos nocivos para el AJA cuando sean administrados a humanos. Hasta el momento, en los ensayos en Fase 1 y 2 [6], estos no han sido comprobados, lo que sugiere ciertas limitaciones para los modelos usados por Vann et al. Mientras el autor reconoce problemas a la hora de usar análisis tétrados, cree que la prueba de discriminación de droga tiene alta exactitud.

Un ejemplo de discrepancia lo tenemos en un reciente estudio de Dyson et al. (2005) [5]. Usando una batería de diversos modelos, al comparar la acción psicoactiva con la analgésica obtuvo un índice terapéutico de 5-10, a diferencia de la conclusión a la llegada por Vann et al. En una reciente revisión, Pacher et al. (2006) dice que “los estudios preclínicos (Burstein et al., 1998; Burstein, 2000; Burstein y Zurier, 2004; Dyson et al., 2005; Mitchell et al., 2005) y un ensayo clínico reciente con 24 pacientes con dolor neurológico de diversa etiología demostraron que el ácido ajulémico, importante metabolito del THC con actividad agonista sobre los CB1, es eficaz en la reducción del dolor sin causar los típicos efectos secundarios de los cannabinoides sobre el SNC, primera evidencia de una posible separación de la acción psicoactivas y analgésicas de un análogo del THC en humanos (Karst et al., 2003)” [8].

Por otra parte, debemos tener en cuenta que se han sugerido otras posibles indicaciones para el AJA; una reciente revisión realizada por uno de los responsables del informe Vann et al. [11] cita el cáncer, la cistitis, la inflamación, la esclerosis múltiple y ciertas patologías del metabolismo lipídico. Es muy probable que los índices terapéuticos para cada uno de éstas enfermedades sean diferentes del obtenido en los modelos de Vann et al.. Así, debemos aconsejar cautela a la hora de generalizar a todas las condiciones patológicas los datos obtenidos por discriminación de droga vs. analgesia.

En conclusión, si bien es cierto que éste completo estudio de Vann et al. avivará el debate, no debe ser tomado como la última palabra. Solo más trabajos, en humanos y a dosis terapéuticas, nos proporcionará algunas respuestas.

Referencias

- Burstein S. Ajulemic acid (IP-751): synthesis, proof of principle, toxicity studies, and clinical trials. *Aaps J* 2005;7:E143-148.
- Burstein S, Zurier RB. Pain reduction and lack of psychotropic effects with ajulemic acid: comment on the article by Sumariwalla et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:4078-4079; author reply 4079-4080.
- Burstein SH. Ajulemic acid (CT3): a potent analog of the acid metabolites of THC. *Curr Pharm Des* 2000;6:1339-1345.
- Burstein SH, Friderichs E, Kogel B, Schneider J, Selve N. Analgesic effects of 1',1' dimethylheptyl-delta8-THC-11-oic acid (CT3) in mice. *Life Sci* 1998;63:161-168.
- Dyson A, Peacock M, Chen A, Courade JP, Yaqoob M, Groarke A, Brain C, Loong Y, Fox A. Antihyperalgesic properties of the cannabinoid CT-3 in chronic neuropathic and inflammatory pain states in the rat. *Pain* 2005;116:129-137.
- 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;290:1757-1762.
- Mitchell VA, Aslan S, Safaei R, Vaughan CW. Effect of the cannabinoid ajulemic acid on rat models of neuropathic and inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2005;382:231-235.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
- Salim K, Schneider U, Burstein S, Hoy L, Karst M. Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. *Neuropharmacology* 2005;48:1164-1171.
- Vann RE, Cook CD, Martin BR, Wiley JL. Cannabimimetic Properties of Ajulemic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Nov 14; [Epub ahead of print]
- Wiley JL. Ajulemic acid. *IDrugs* 2005;8:1002-1011.