

## Rimonabant: una nueva perspectiva en el tratamiento de las conductas adictivas

Javier Milara, Maria Bellver, Enrique Soler, Raúl Ferrando

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Servicio de farmacia.  
Facultad de Farmacia departamento de farmacología, Valencia.

### Resumen

Se revisa la farmacología, eficacia clínica, farmacocinética, seguridad y lugar en la terapéutica de rimonabant, un nuevo antagonista selectivo de los receptores cannabinoides CBI.

Se realizó una revisión de la literatura primaria obtenida en el MEDLINE (1996 a septiembre del 2005), introduciendo las palabras clave rimonabant, SR 141716, SR 141716A, therapeutic applications, CBI receptor modeling, obesity, smoking cessation, endocannabinoid system, y rimonabant pharmacokinetics.

Los estudios realizados con el antagonista selectivo del receptor CBI, rimonabant, han demostrado su eficacia clínica sobre la deshabituación al tabaco y sobre la reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal. Otros estudios in vitro han mostrado una potencial eficacia en el tratamiento y prevención de las dependencias del alcohol, heroína y cannabis. El consumo de tabaco crónico sobreestimula el sistema EC, creando un desequilibrio en éste. Al bloquear el receptor de CBI, rimonabant ayuda a restablecer el equilibrio del sistema EC, con la resultante disminución de la dependencia al tabaco. El bloqueo de los receptores CBI en el tejido adiposo, da lugar a una pérdida significativa de peso, reduce la grasa abdominal en personas con sobrepeso / obesas y con dislipemia no tratada, disminuyendo los factores de riesgo cardiovasculares.

Rimonabant se presenta como una nueva clase de fármaco llamada antagonistas del receptor cannabinoide CBI. Rimonabant será aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad y de la deshabituación al tabaco a finales del año 2005 o principios del 2006. Actualmente se están desarrollando ensayos preclínicos y clínicos en fase II para otros usos clínicos.

### Palabras Clave

Rimonabant, sistema endocannabinoideo, dejar de fumar, drogodependencias.

### Summary

A review of the pharmacology, clinical efficacy, pharmacokinetics, security and place in therapeutics of rimonabant, a new selective cannabinoid CBI receptor antagonist. A wide primary literature review was made. For this purpose, MEDLINE research was used (from

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_

Dr Enrique Soler Company, Jefe de servicio del Hospital Arnau de Vilanova. Dirección: C / Sant Climent, CP: 46015, Tel: 963868460, Valencia. E-mail: soler\_enrcom@gva.es



January 1996 to September 2005), introducing the following key words: rimonabant, SR 141716, SR 141716A, therapeutic applications, CBI receptor modeling, obesity, smoking cessation, endocannabinoid system, and rimonabant pharmacokinetics.

The studies carried out with the selective cannabinoid CBI receptor antagonist, rimonabant, have proved its clinical efficacy in getting out of tobacco dependence as well as in the reduction of food ingestion and body weight. Other in vitro investigations have shown its putative efficacy in the treatment and prevention of alcohol, heroin and cannabis dependencies. The chronic tobacco smoking hyperactivates the EC system which implies its imbalance. Blocking the CBI receptor, rimonabant helps to restore the EC system equilibrium, turning out in the diminution of tobacco dependence. The blockage of CBI receptors at adipose tissue occasions a significant loss of weight and a reduction of abdominal fat in people with excess weight (obese) or non-treated dyslipemia, decreasing cardiovascular risk factors.

Rimonabant is introduced as a new class of drug named cannabinoid CBI receptor antagonist. Rimonabant will be approved by the FDA for the treatment of obesity and for quitting tobacco dependence by either the end of 2005 or the beginning of 2006.

At the moment preclinical and phase II clinical assays for other possible clinical uses are being developed.

### *Key Words*

Rimonabant, endocannabinoid system, smoking cessation, drug dependencies.

### *Résumé*

On revise la pharmacologie, efficacité clinique, pharmacocinétique, sécurité et situation du rimonabant dans la thérapeutique, un nouveau antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes CBI.

On a fait une étude de la littérature primaire qu'on a obtenue de MEDLINE (1996 au septembre 2005), nous introduisons les mots-clés rimonabant, SR 141716, SR 141716A, applications thérapeutiques, modélisation des récepteurs CBI, obésité, tabac, cessation, système endocannabinoïde, et pharmacocinétique du rimonabant.

Les études faites avec l'antagoniste sélectif du récepteur CBI, rimonabant, ont démontré son efficacité clinique pour la déshabituación au tabac et pour la réduction de l'ingestion d'aliments et du poids corporel. Autres études "in vitro" ont démontré une potentielle efficacité pour le traitement et la prévention des dépendances à l'alcool, héroïne et cannabis. La consommation chronique du tabac surestimule le système endocannabinoïde (EC) et produit un déséquilibre de ce système. Le blocage des récepteurs CBI dans les tissus adipeux provoque la perte significative de poids, diminue la graisse abdominale avec surpoids/obésité et avec dyslipémie non traitée, diminuant le risque cardiovasculaire.



Rimonabant se présente comme un nouveau genre de médicament appelé antagonistes du récepteur cannabinoïde CB1. Rimonabant sera approuvé par la FDA pour le traitement de l'obésité et la déshabituación au tabac au fin de l'an 2005 ou au début de 2006.

Actuellement, on développe les essais précliniques et cliniques de phase II pour d'autres usages cliniques.

### *Most Clé*

Rimonabant, système endocannabinoïde, déshabituación au tabac, dépendances au drogue.

## INTRODUCCION

La obésité et le tabaquisme sont actuellement deux graves problèmes sanitaires, et deux des causes de mort évitables les plus fréquentes dans le monde développé, principalement en raison de maladies cardiovasculaires.

Les cardiopathies et les attaques au cœur, causent 17 millions de décès par an à l'échelle mondiale (une sur trois décès). On estime qu'actuellement il y a plus d'un milliard d'adultes en surpoids dans le monde, et que au moins 300 millions d'entre eux, se classent comme obèses (World Health Organization, 2005). En particulier, du total de la population espagnole, un 18 % d'hommes et un 23 % de femmes sont obèses, et un 41,1 % d'hommes et un 24 % de femmes sont fumeurs (Medrano MJ et al, 2005).

Estimations récentes suggèrent que les maladies cardiovasculaires dérivées du surpoids/obésité et du tabaquisme, génèrent de 2% à 8 % du coût sanitaire total dans les pays occidentaux (World Health Organization, 2005).

Ces considérations font que actuellement, se dirigent politiques sanitaires au contrôle du surpoids et du tabac. Beaucoup des plans élaborés par organismes scientifiques et officiels, comme est le cas du "Plan

Integral de Cardiopathie Ischémique 2004-2007" ou le "Plan National de Prévention et Contrôle du Tabaquisme 2003-2007", mettent l'accent sur la nécessité d'inverser la tendance actuelle de croissance de la prévalence de l'obésité et le tabaquisme, en favorisant des changements dans l'alimentation et l'activité physique, le soutien psychosocial, et programmes de désabituación de la consommation de tabac et d'alcool.

Un autre domaine dirigé à réduire le surpoids / obésité et la dépendance au tabac est le pharmacologique.

Le traitement de la dépendance au tabac est une des zones de la connaissance scientifique qui plus se sont développées ces dernières années (U.S. Department of Health and Human Services, 1988; Cochrane Review, 2003). En l'actuel existent deux types de traitement pharmacologique dont l'objectif est combattre la dépendance physique qui provoque la nicotine dans le fumeur habituel.

On dispose de la thérapie substitutive avec la nicotine, basée sur la prise de nicotine par une voie différente du tabac, à travers des chewing-gums, des patchs transdermiques ou aérosols de nicotine. Par un autre côté le bupropion, un inhibiteur de la recapture neuronale de dopamine et noradrénaline, se est montré sûr et efficace dans le traitement de la dépendance à



tabaco (Derby LE et al, 1999; Wadden TA et al, 1998), bien en monoterapia o combinado con parches de nicotina (Fagerström K-O, 2003; Rodríguez de Fonseca F et al, 1999).

Recientemente se han obtenido los primeros datos de un nuevo fármaco, "rimonabant", en ensayo clínico en fase III, con resultados esperanzadores en la lucha contra la obesidad y la adicción al tabaco.

Rimonabant, un antagonista selectivo de los receptores CBI, abre una nueva perspectiva terapéutica para la reducción de las enfermedades cardiovasculares, ofreciendo una acción múltiple: disminución del peso corporal, deshabitación al tabaco y mejora del síndrome metabólico (Howlett AC, 1955).

## OBJETIVO

Revisar la farmacología, eficacia clínica, farmacocinética, seguridad y utilidad terapéutica de rimonabant, un nuevo antagonista selectivo de los receptores cannabinoides CBI, que aparenta ser una nueva promesa terapéutica, debido a sus efectos beneficiosos sobre la obesidad y deshabitación al tabaco.

## MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de todo lo publicado hasta la actualidad sobre eficacia clínica y seguridad de rimonabant, un nuevo antagonista cannabinoide selectivo.

Se obtuvo literatura primaria y revisiones, mediante una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, base de datos más importante de la National Library of Medicine (1996 a Abril 2005), empleando los términos: rimonabant, SR 141716, SR 141716A, therapeutic applications, CBI receptor modeling, obesity,

smoking cessation, endocannabinoid system, rimonabant pharmacokinetics. Otras bases de datos empleadas fueron MD Consult y American Journal of Addictions. También se realizó una búsqueda en el meta-registro de ensayos clínicos [http://www.controlled-trials.com/mrct7mrct\\_info\\_es.asp](http://www.controlled-trials.com/mrct7mrct_info_es.asp). Se realizó además seguimiento manual de las referencias.

Se analizaron estudios y artículos de revisión relacionados con rimonabant y el sistema endocannabinoide (EC).

## RESULTADOS

### Efecto de rimonabant sobre el sistema endocannabinoide

Rimonabant, pertenece a una nueva clase de fármacos, denominados antagonistas CBI, que bloquean selectivamente a los receptores CBI, uno de los dos receptores que se encuentran en un sistema fisiológico recientemente descrito, llamado sistema endocannabinoide (EC), que cumple una función importante en la regulación de la ingesta, gasto de energía, y dependencia al tabaco y otras drogas.

El sistema EC está formado por al menos dos tipos de receptores acoplados a proteínas G que unen GTP, llamados CBI (presente principalmente en el cerebro) y CB2 (presente principalmente en el sistema inmune) (Pertwee RG, 1997; Mechoulam R, 1994), y por los ligandos endógenos que activan estos receptores (Fagerström K-O, 2003; Rodríguez de Fonseca F et al, 1999). Estos ligandos, llamados endocannabinoides, son principalmente derivados del ácido araquidónico como la araquidoniletanolamida ("anandamida") y el 2-araquidonilglicerol



("virodhamina") (Martín BR et al, 1999; Di Maezo V et al, 2000). Aunque se ha sugerido que estos ligandos tendrían cierta selectividad por los diferentes subtipos de receptores para cannabinoides, lo cierto es que pueden unirse y activar ambos subtipos indistintamente. Los endocannabinoides son sintetizados, liberados, recaptados y degradados a nivel de las células nerviosas, lo que confirma su posible función como neuromoduladores (Fernández Ruiz JJ et al, 2000).

En general, puede decirse que el sistema EC juega un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro (Fernández Ruiz JJ et al, 2000; Parolaro D, 1999), aunque también en los sistemas inmune (Hillard CJ, 2000) y cardiovascular (Rodríguez de Fonseca F, 2004).

Los receptores CBI se encuentran mayoritariamente en el cerebro, aunque también en zonas periféricas del cuerpo ( como adipocitos o "células grasas"). Están asociados con el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y normalizan la sobreactivación asociada con una ingesta de alimentos exagerada y/o hábito de fumar. Con esta actividad central y periférica, el sistema EC ayuda a regular la ingesta de alimentos y el gasto de energía, así como la dependencia al tabaco.

A nivel central, los receptores CBI son necesarios para comenzar la ingesta de comida después de un corto periodo de privación del alimento, y cuando son activados estimulan la ingesta del alimento sabroso. Los endocannabinoides juegan un papel importante en el control del apetito a través de la estimulación de mensajeros químicos en la región del hipotálamo (Pagotto U, 2004). Los CBI también son activados en un área del cerebro llamada " cáscara de los núcleos accumbens", una pequeña área subcortical que es importante en procesos de motivación que median el valor incentivo del alimento y que están implicados

en la dependencia del tabaco y otras drogas (Rinaldi-Carmona M et al, 1994).

A nivel periférico, la activación de los receptores CBI estimula la lipogénesis en adipocitos, dando lugar al aumento de la expresión de adiponectina, hormona que regula el metabolismo de lípidos y glucosa. El sistema EC ayuda a regular la necesidad fisiológica de comer y el estado de almacenaje de energía.

Se han desarrollado antagonistas selectivos de los receptores CBI y CB2 capaces de bloquear las acciones de los cannabinoides y que serían útiles en aquellas disfunciones en las que se postula una hiperactividad del sistema EC (Rinaldi-Carmona M et al, 1998; Iversen L, 2003).

### Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de Rimonabant

Rimonabant (N-piperino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida), es un antagonista de la neuroquinina-3 y un antagonista selectivo de los receptores CBI. Actualmente se ha registrado con el nombre de Acomplia® por el laboratorio Sanofi-Aventis (Rinaldi-Carmona M. Et al, 1995).

Rimonabant ha demostrado una larga duración de acción, con una semivida de al menos 8 horas, y una buena biodisponibilidad oral en estudios farmacocinéticos (Pertwee RG et al, 1997). Un estudio bioquímico y farmacológico de rimonabant, revela que éste presenta 1000 veces más afinidad por el receptor CBI que por el receptor CB2 y carece de afinidad por el resto de receptores del organismo (Compton DR et al, 1996).

Estudios funcionales "in vivo" e "in vitro", muestran que rimonabant es capaz de antagonizar efectos farmacológicos inducidos por agonistas de receptores cannabinoides.



En algunos experimentos realizados en ratas, rimonabant produce efectos opuestos a aquellos producidos por agonistas de receptores cannabinoides (Gifford AN et al, 1996; Terranova JP et al, 1996; Thiele TE et al, 2003)

## Ensayos preclínicos

### Rimonabant en la dependencia alcohólica

Estudios recientes muestran que el sistema EC juega un papel clave en los efectos intensivos del etanol, mediante acciones de la señal transductora acoplada a proteína G (Basavarajappa BS et al, 2002).

El uso del alcohol a largo plazo, puede disminuir la regulación de los receptores CBI, facilitando un incremento compensatorio de endocannabinoides y, consecuentemente, influyendo en la liberación de neurotransmisores (Naassila M et al, 2004).

Los agonistas endógenos cannabinoides fomentan el deseo de alcohol en animales e imitan los efectos psicoactivos del tetrahidrocannabinol (THC). Al contrario, un antagonista del receptor CBI, el rimonabant, disminuye el consumo de alcohol en los modelos de roedores de consumo de etanol (Wang L et al, 2003; Koob GF et al, 1992)

En el nivel de comportamiento neurobiológico, la vía mesolímbica dopaminérgica desde el área tagmental ventral hasta el núcleo "accumbens", se activa por las drogas que producen una mayor dependencia, incluyendo el alcohol, la cocaína, los opiáceos y la nicotina (Samson HH, 1993; George A et al, 2005)

El instituto nacional norteamericano sobre abuso de alcohol y alcoholismo (*The National Institute on alcohol abuse and alcoholism*) se

encuentra en la actualidad probando el rimonabant en un ensayo humano en fase II (Liana F et al, 2005).

### Rimonabant en la dependencia a la heroína

Un estudio reciente realizado en ratas macho *Lister Hooded* con una historia previa de autoadministración de heroína, mostró que cuando aquellas reiniciaban la administración, bien con heroína vía IV, bien con agonistas de receptores CBI, las ratas volvían a presentar el mismo comportamiento adictivo.

La administración de naloxona y rimonabant no tuvo efecto alguno cuando se administraron de forma única a estas ratas.

El pretratamiento de estas ratas con naloxona o con rimonabant de forma separada, previno la reinstauración del comportamiento asociado a la heroína, cuando se reinició la administración con heroína IV.

El pretratamiento con rimonabant, redujo significativamente los efectos producidos por los agonistas de los receptores CBI.

Estos resultados sugieren que los receptores CBI están implicados en los mecanismos que dan lugar a la adicción a la heroína y que los antagonistas de los receptores CBI muestran un posible papel terapéutico en el tratamiento de dicha adicción.

No obstante, faltan ensayos en humanos para poder evidenciar el papel de rimonabant en la adicción a la heroína (Bahana A et al, 2002).

### Rimonabant en la dependencia al cannabis

A pesar de que la dependencia al cannabis ha incrementado sustancialmente en los últimos años (Justinova Z et al, 2004), no hay ninguna medicación aprobada para el tratamiento de su dependencia.



La mayoría de estudios publicados sobre la farmacoterapia del cannabis, se centran en el tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia producido tras la interrupción brusca de su consumo habitual, pero no así en el tratamiento de la dependencia.

Un gran número de fármacos reducen los síntomas del síndrome de abstinencia en animales de laboratorio, pero la mayoría de estas medicaciones no han sido probadas en humanos.

En animales de laboratorio, únicamente el antagonista de receptores CBI rimonabant, se muestra prometedor en el tratamiento de la dependencia al cannabis. Apreciándose una vía común en dicha dependencia en la que interactúan el sistema EC y el sistema opioide (Carl L, 2002).

Hasta la fecha no se conocen fármacos que modifiquen la dependencia al cannabis en humanos (Gonzalez S et al, 2002).

### Rimonabant en la adicción a la nicotina

La nicotina está considerada como el componente principal del tabaco, estableciendo y manteniendo la dependencia al tabaco. El efecto adictivo de la nicotina está mediado por la activación del sistema mesolímbico y por la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Recientemente se ha establecido la interacción funcional específica entre la nicotina y el sistema EC (Pontieri FE et al, 1996), de hecho, la administración conjunta de nicotina y agonistas cannabinoides produce efectos sinérgicos y el tratamiento crónico con nicotina produce un incremento en los niveles de endocannabinoides en la región límbica (Cohen C et al, 2002). Los receptores CBI juegan un papel importante en esta interacción.

El antagonista selectivo de los receptores CBI, rimonabant, reduce la autoadministración y los síntomas relacionados con el consumo de nicotina en ratas. Rimonabant parece reducir también la adicción a la nicotina, atenuando la hiperactivación del sistema EC y de la ruta dopaminérgica-mesolímbica de las neuronas (Rimonabant, 2002).

Rimonabant puede considerarse por tanto, una potencial alternativa en el tratamiento sustitutivo de la adicción a la nicotina, ofreciendo una nueva alternativa para aquellos fumadores que deseen dejar de fumar.

Actualmente ensayos clínicos en fase III han evaluado esta indicación.

### Ensayos clínicos en fase III

Pocos estudios en fase I/II han sido completados hasta la fecha. Actualmente existe poca información disponible sobre estos.

Se realizó un ensayo en 366 pacientes fumadores de una media de 15 cigarrillos / día. Todos los pacientes eran dependientes de la nicotina (Molecule of the Month, 2004).

Debido a la larga vida media de rimonabant, los pacientes continuaron fumando una vez empezada la terapia farmacológica, hasta que los niveles plasmáticos de rimonabant se estabilizaron, momento en el que se les asignó un día para dejar de fumar.

Dada la inexperiencia en la dosis a utilizar, se eligió 40 mg de rimonabant, comparándose ésta frente a placebo. Los resultados del ensayo mostraron una mejora significativa en la abstinencia al tabaco, en la primera semana y a los 28 días desde que se dejó de fumar. Por otra parte se observó una reducción del 75% en la ganancia de peso de los pacientes que



dejan de fumar; de hecho, el 40 % de ellos, actualmente o han perdido peso o lo han mantenido. Los efectos adversos observados en este tipo de ensayos fueron escasos.

En un ensayo de 16 semanas de duración que incluyó a 167 pacientes, rimonabant fue bien tolerado, observándose únicamente efectos adversos leves a nivel gastrointestinal a la dosis más alta administrada (Christopher P et al, 2005).

### **Ensayos clínicos en fase III**

El programa de desarrollo clínico de Acomplia está siendo evaluado en la actualidad, y consta de dos programas que incluyen 7 ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo.

El programa RIO (Rimonabant in Obesity), incluye un total de 6600 pacientes en cuatro ensayos clínicos en fase III (RIO-North America, RIO-Europe, RIO-Lipids, y RIO-Diabetes) y evalúa los efectos de rimonabant sobre la obesidad.

El programa STRATUS (Studies with Rimonabant and Tobacco Use), incluye un total de 6500 pacientes en tres ensayos en fase III (STRATUS-US (Norteamérica), STRATUS-EU (Europa) y STRATUS-WW (mundial)) y evalúa los efectos de rimonabant sobre la dependencia a la nicotina (Fernández JR et al, 2004; Press Release, 2005; Rio Lipids, 2004;).

En la revisión actual nos centraremos en los efectos de rimonabant sobre la dependencia al tabaco, y por tanto se describirán a continuación los diferentes ensayos clínicos publicados al respecto.

STRATUS-US, ensayo clínico en fase III, presentado en el *American College of Cardiology Annual Meeting, New Orleans, LA., 2004*.

Se trata de un ensayo doble ciego, controlado con placebo, realizado en 11 centros de Estados Unidos. Se reclutaron a 787 fumadores motivados para dejar de fumar, pero que anteriormente habían fracasado al intentarlo.

El promedio de los pacientes reclutados en el ensayo fue de 42 años de edad, fumaban 23 cigarrillos por día, habían sido fumadores durante 11 a 24 años y habían sido clasificados como moderadamente a fuertemente dependientes a la nicotina, según la escala de *Fagerstrom* (que mide la dependencia a la nicotina).

Los pacientes recibieron una dosis fija diaria de 5 mg o 20 mg de rimonabant, o bien placebo. Estuvieron bajo tratamiento durante 10 semanas. Durante un periodo inicial de dos semanas se les permitió fumar mientras iniciaban el tratamiento, pero se les fijó una fecha en la cual debían dejar de fumar, el día 15 del estudio. La abstinencia se determinó durante las cuatro semanas finales de tratamiento, y se midió mediante las concentraciones de monóxido de carbono en el aire espirado ( $< 10$  ppm), y los niveles de cotinina, principal metabolito de la nicotina en plasma ( $\leq 8$   $\mu\text{g/L}$ ).

Los resultados indican que rimonabant 20 mg duplicó las probabilidades de dejar de fumar en comparación con placebo ( $p = 0.002$ ). Entre los pacientes que finalizaron el estudio, la abstinencia prolongada fue significativamente más alta en los pacientes tratados con 20 mg de rimonabant (36.2%) que en el grupo placebo (20.6%). La abstinencia prolongada se logró en el 20.2% de los pacientes tratados con 5 mg de rimonabant.

El ensayo evaluó los cambios en el peso en todos los pacientes aleatorizados de los





distintos grupos y llego a la conclusión de que en promedio, los pacientes bajaron un poco mas de 0.3 kg con 20mg de rimonabant en comparación con 1.1kg de aumento de peso en los pacientes tratados con placebo ( $p=0.001$ ).

Un análisis adicional del efecto de 20mg de rimonabant sobre el aumento de peso posterior al abandono del habito de fumar; demuestra que los pacientes con sobrepeso y obesos bajaron de peso durante el periodo de tratamiento de 10 semanas, mientras que los fumadores con peso normal lo mantuvieron.

No hubo ningún cambio en el peso de los fumadores con peso normal tratados con 20 mg de rimonabant en comparación con un aumento de 1kg en los que tomaron placebo. Los fumadores con sobrepeso que tomaron 20 mg de rimonabant bajaron 0.5kg en comparación con los pacientes que tomaron placebo, los cuales aumentaron 0.9 kg. Los fumadores obesos también bajaron un poco mas de 0.6 kg en comparación con un aumento de peso de casi 1.3 kg en aquellos que tomaron placebo ( $p<0.001$ ). No hubo diferencia en el índice de abandono del estudio entre los pacientes que recibían rimonabant y los que recibían placebo.

El número de pacientes que experimento efectos secundarios en los grupos de rimonabant fue ligeramente mayor que en el grupo de placebo. La mayoría de efectos fueron leves y transitorios. Los efectos secundarios mas comunes cuya incidencia fue mayor con 20mg de rimonabant que con placebo fueron nauseas (15.7% frente el 9.2%) e infecciones de las vías respiratorias superiores (10% frente al 5.7%). El índice de abandono del estudio debido a efectos secundarios fue del 6.9% en el grupo de rimonabant 20 mg frente al 3.8% en el grupo placebo (Glover et al, 2004).

Los resultados de los ensayos STRATUS-EU y STRATUS-WW se presentaron en el *American College of Cardiology (ACC)*, del 7-9 de Marzo del 2005, con resultados similares al STRATU-US, pero en la actualidad los resultados no están publicados.

Situación actual de rimonabant

El 23 de junio del 2005 la *United States Food and Drug Administration (FDA)* aceptó la clasificación de rimonabant en la *New Drugs Application (NDA)*, como el primer agente de una nueva clase terapéutica conocida como " antagonistas cannabinoides selectivos tipo I ", para el tratamiento de la obesidad y la deshabituación al tabaco.

La autorización de márquetin y aplicación para rimonabant, ya ha sido propuesta a la *European Medicines Agency (EMA)*, y actualmente está siendo evaluado para el tratamiento de la obesidad y la deshabituación al tabaco .

Se prevé que a principios del 2006 sea aprobada su comercialización por la FDA, con el nombre comercial de Acomplia® (Rio Lipids 2004).

## CONCLUSION

Rimonabant se convierte en una gran promesa terapéutica. Es el primer antagonista selectivo de los receptores cannabinoides de tipo I (CB1) (Boyd ST, 2005), desarrollado para el control de los factores de riesgo cardiovasculares, entre los que se encuentran; la obesidad, el síndrome metabólico y la dependencia al tabaco. Hasta el momento la incidencia de efectos adversos con rimonabant ha sido un poco mayor que con placebo, siendo el más común las nauseas, aunque todavía hacen falta estudios post-autorización para contrastar estos datos. Rimonabant parece ser un fármaco prometedor para el trata-



miento de la adicción a diferentes drogas de abuso, situándose en una categoría de nuevos fármacos llamada antagonistas selectivos del receptor cannabinoide.

## BIBLIOGRAFIA

Basavarajappa BS, Hungund BL. Neuro-modulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002. 66: 287-99.

Bhana, A, Parry CD, Myers B, Pluddemann, Morojele NK, Flisher AJ. The South African Community Epidemiology Network on Drug Use (SACENDU) project, phases 1-8-cannabis and Mandrax. *S Afr Med J*. 2002. 92, 542-547.

Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant-a selective CBI antagonist. *Ann Pharmacother*. 2005 Apr; 39(4): 684-90. Epub 2005.

Carl L. Hart. Increasing treatment options for cannabis dependence. A review of potential pharmacotherapies. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005. (March), 1-13.

Christopher P, Cannon MD, Xavier P, et al. The endocannabinoids-system: a novel therapeutic target for the management of multiple cardiovascular risk factors. *Medscape*. 2005. Feb 23.

Cochrane Review on antidepressants for Smoking Cessation 2003. Vol 1.

Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrie P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol*. 2002. 13: 451-63.

Compton DR, Aceto MD, Lowe J, Martin BR. In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A): inhibition of delta-9-tetrahydrocannabinol induced responses and apparent agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996. 277:586-94.

Derby LE, Myers MW, Jick H. Use of dexfenfluramine, fenfluramine, and phentermine and the risk of stroke. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47: 565-9.

Di Maezo V, Melk D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*. 2000. 23: 14-20.

Fagerström K-O. Clinical treatment of tobacco dependence: the endurance of pharmacologic efficacy. *J Clin Psychiatry*. 2003. 18 Monograph: 35-40.

Fernandez JR, Allison DB. Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004 April 5:4 430-5.

Fernandez-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*: 2000. 23: 14-20.

George A, John E, Robert M. Farmacoterapia, farmacogenómica y el futuro del tratamiento de la dependencia alcohólica. *Am J Health-Syst Pharm*. Ed Esp. Vol 4, nº 2 (Abril) 2005.

Gifford AN, Ashby CR. Electrically evoked acetylcholine release from hippocampal slices is inhibited by the cannabinoid receptor agonist, WIN 55212-2, and is potentiated by the cannabinoid antagonist, SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996. 277: 1431-6.

Glover et al. Efficacy of Rimonabant in smoking cessation and prevention of post.



cessation weight again: The STRATUS-US Trial. Abstract accepted at the 13<sup>th</sup> European Congress on Obesity, 26-29 May 2004, Prague, Czech Republic.

Gonzalez S, Cascio MG, Fernandez-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res.* 2002. 954: 73-81.

Hillard CJ, Endocannabinoids and vascular function. *J Pharm Exp Ther.* 2000. 294 : 27-32.

Howlett AC, Pharmacology of cannabinoid receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1955. 607-634.

Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain.* 2003. 126: 1252-70.

Justinova Z, Tanda G, Munzan P, Goldberg SR. The opioid antagonist naltrexona reduces the reinforcing effects of Delta (9)-tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psicopharmacol.* 2004. 173, 186-194.

Koob GF, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. *Recent Dev Alcohol.* 1992. 10: 201-33.

Liana F, Sabina S, Gregorio C, Serena D, Paola F, Walter F. Cannabinoid CB1 antagonist SR141716A attenuates reinstatement of heroin self-administration in heroin-abstinent rats. *Neuropharmacol.* 2005. 48: 1097-1104.

Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci.* 1999. 65:573-595.

Mechoulam R, Hanus L, Martin BR. Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1994. 48:1537-1544.

Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc).* 2005 Apr 30; 124 (16): 606-12.

"Molecule of the Month". *Drug News Perspect* 1786. July/August 2004.

Naassila M, Pierrefiche O, Ledent C, et al. Decreased alcohol self-administration and increased alcohol sensitivity and withdrawal in CB1 receptor Knockout mice. *Neuropharmacology.* 2004. 46. 243-53.

Pagotto U. The Endocannabinoid System: A New Player in Reinforcement and Energy Control Functions. Poster presented at the Metabolic Syndrome, type 2 Diabetes and Atherosclerosis, Conference, Marrakech, 19-23 May 2004.

Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci.* 1999. 65: 637-644.

Pertwee RG, Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997. 74; 129:80.

Press release. [http://en.sanofi-aventis.com/press/p\\_press\\_2004.asp](http://en.sanofi-aventis.com/press/p_press_2004.asp) (accesed 2005 Aug).

Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Ciara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature.* 1996. 382: 255-7.

Rimonabant. SR141716, SR141716a. *Drugs RD.* 2002; 3: 65-6.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, et al. Le Fur G, SR141716A, a potent selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett.* 1994. 350: 240-244.



Rinaldi-Carmona M, Barth F, Millan J, et al. Le Fur G, SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998. 284.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, et al. Biochemical and pharmacological characterization of SR 141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci*. 1995. 56: 1941-7

Overweight/Obese Patients With Untreated Dyslipidaemia: *RIO Lipids*. May 2004.

Rodriguez de Fonseca F, Roberto AJ, Bilbao A, et al. Cannabinoid receptor antagonist SR-141716 decreases operant ethanol self-administration in rats exposed to ethanol-vapor chambers. *Acta Pharmacol*. 1999. 20 (12): 1109-14.

Rodriguez de Fonseca F. Sistema endocannabinoido y control de la ingesta. *Rev Med Univ Navarra*. Vol 48, N°2, 2004, 18-23.

Samson HH, Hodge CW. The role of the mesoaccumbens dopamine system in ethanol reinforcement: studies using the techniques of microinjection and voltametry. *Alcohol Alcohol suppl*. 1993. 2: 469-74.

Terranova JP, Storme JJ, Lafon N, Perio A, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, et al. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR141716. *Psychopharmacology*. 1996. 126: 165-72.

Thiele TE, Badia-Elder NE. A role for neuropeptide Y in alcohol intake control: evidence from human and animal research. *Physiol Behav*. 2003. 79: 95-101.

U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. Nicotine Addiction. A report of the Surgeon

General. NO(CDC)88-8406. Washington DC: Government Printing Office, 1988.

Wadden TA, Berkowitz RI, Silvestry F, Vogt RA, St. John Sutton MG, Stunkard AJ, et al. The fen-phen finale: a study of weight loss and valvular heart disease. *Obes Res*. 1998. 6: c278-84.

Wang L, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. 100: 1393-8.

World Health Organization. <http://www.who.int/health/topics/obesity/en/>. (accessed 2005 Aug 15).