

Uso Terapéutico de los Cannabinoides en la Enfermedad De Parkinson. Revisión

Tamara Rivero López¹, Luis G. Hernández-Abad², Ignacio de la Cruz Muros¹, Ibrahim González Marrero^{1*}.

¹Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, 38200 La Laguna, España

²Instituto de Investigación y Ciencias de Puerto del Rosario, 35600 Puerto del Rosario, España

*Correspondencia: Ibrahim González Marrero, igonzale@ull.edu.es

Recibido: 28-diciembre-2018, revisado: 28-enero-2019, aceptado 14-febrero-2019

Resumen

Uso Terapéutico de los Cannabinoides en la Enfermedad de Parkinson. Revisión

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa, compleja y crónica. Con ella se produce un deterioro progresivo del sistema nervioso central, en los pacientes que la padecen. Aunque en la actualidad no existe cura, existen muchísimas formas terapéuticas para combatir la sintomatología de la enfermedad en cada una de sus fases y así mejorar la calidad de vida del paciente. Con esta revisión bibliográfica se pretende conocer a través de los estudios realizados, la opción del uso de cannabinoides como posible tratamiento en enfermedades neurodegenerativas, centrándonos en la enfermedad de Parkinson.

Palabras Clave: Enfermedad de Parkinson, Cannabinoides, Sistema endocannabinoide

Summary

Therapeutic Use of Cannabinoids in Parkinson's Disease. Revision

Parkinson's disease is a progressive neurological disorder associated with a loss of dopamine-generating cells in the brain that results in a complex array of symptoms, but is primarily associated with progressive loss of motor control. Parkinson's disease can't be cured, but medications can help control symptoms. In this bibliography intended to know if the cannabis is treatment is successful in treating the symptoms of disease.

Keywords: Parkinson's disease, Cannabinoids, Endocannabinoid System.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez por el médico londinense James Parkinson, [19] en 1817 el cual la llamo "parálisis agitante". Hoy en día se conoce como una enfermedad neurodegenerativa (END) relacionada con el envejecimiento y caracterizada por una alteración extrapiramidal del movimiento. Su causa específica es todavía desconocida. El envejecimiento constituye un factor de riesgo importante ya que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, aunque también intervienen otros factores genéticos y ambientales que determinan la etiopatogenia de la enfermedad.

Morfológicamente, la EP se caracteriza por la pérdida progresiva y selectiva de las neuronas dopaminérgicas localizadas en las regiones caudales y ventrales de la pars compacta de la sustancia negra [10]. La muerte neuronal va acompañada de una gliosis reactiva y de la aparición generalizada de inclusiones intracitoplasmáticas, conocidas como los cuerpos de Lewy (CL), formadas por acúmulos de proteínas donde destacan la alfa-sinucleína, ubiquitina y neurofilamentos fosforilados. La presencia de CL y otras alteraciones morfológicas lleva a pensar que la muerte neuronal se dilata durante varios años, incluso décadas, durante los cuales las neuronas dopaminérgicas van muriendo progresivamente provocando reacciones gliales e inflamatorias descritas también como una de las características de la EP. La desaparición de las neuronas de la sustancia negra produce un déficit de dopamina (DA) en el estriado provocando trastornos motores caracterizados

clínicamente por temblor de reposo, rigidez y bradicinesia [10].

Además de la degeneración del sistema dopaminérgico existen también lesiones en paralelo que implican la afectación de otros sistemas catecolaminérgicos y de núcleos colinérgicos cuyas lesiones representan otros síntomas secundarios de la enfermedad. Entre ellos destacan la muerte neuronal y la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy en el locus coeruleus, origen de la vía noradrenérgica, en el núcleo dorsal del rafe de neuronas serotoninérgicas, en el núcleo basal de Meynert y en el núcleo pedúnculo pontino origen de vías colinérgicas, y en otras localizaciones como el núcleo motor dorsal del vago o el bulbo olfatorio. Estas lesiones dan lugar a los síntomas no motores de la enfermedad, entre los que destacan síntomas neuropsiquiátricos (depresión), gastrointestinales (estreñimiento), asociados al sueño (insomnio), dolor, pérdida de olfato, pérdida o aumento de peso [10].

Existen formas juveniles y familiares de la enfermedad en las que se ha identificado una base genética pero la etiología de su forma esporádica, que se presenta a partir de la sexta década de la vida y constituye más del 90% de los casos [7] continúa siendo desconocida.

Aunque se ha sugerido la implicación de diferentes factores genéticos y epigénéticos, y numerosos estudios realizados en las últimas décadas coinciden en que el estrés oxidativo juega un papel fundamental en la patogenia de la EP [20], lo cierto es que en la actualidad no sabemos por qué degeneran las neuronas dopaminérgicas. Aparte de la EP genuina, existen otros trastornos neurológicos que cursan con manifestaciones motoras similares a la EP (temblor de reposo, rigidez o bradicinesia). Entre ellas están las que denominamos síndromes "Parkinson plus" que incluyen la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica, la demencia con CL, etc.; los "parkinsonismos heredodegenerativos" en los que se incluye la distonía-parkinsonismo juvenil hereditario (mutación Parkin autonómica recesiva), la distonía con respuesta a la L-dopa, la enfermedad de Huntington, etc., y los "parkinsonismos secundarios a fármacos".

La EP afecta al 1-2% de las personas mayores de 60 años con una incidencia de 8-10 casos cada 100.000 habitantes por año en la población general, afectando de igual manera a hombres y mujeres [7] lo que la convierte en el segundo trastorno neurodegenerativo en frecuencia, por detrás de la enfermedad de Alzheimer.

La expectativa promedio de un paciente con Parkinson, generalmente es la misma que las personas que no lo padecen [19]. Hay que

mencionar que dicha enfermedad y su progresivo desarrollo merman de forma importante la calidad de vida del paciente. En las fases más avanzadas de esta enfermedad, los pacientes no pueden caminar de forma independiente y necesitan ayuda para la realización de las actividades de la vida diaria [19]. Actualmente el tratamiento de la EP es sintomático, dirigido a suplir la falta de neurotransmisor causada por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y aliviar los síntomas motores, bien utilizando el precursor de la dopamina levodopa o agonistas dopaminérgicos que simulan los efectos de la dopamina a nivel post-sináptico (pramipexol, quinpirol, ropirinol, etc.).

Sintomatología de la enfermedad de Parkinson.

En la EP existen unos síntomas que ayudan a confirmar su diagnóstico; para ello el paciente deberá presentar al menos tres de estos síntomas, descartando de esta manera, otros trastornos del movimiento. Estos síntomas se clasifican en motores y no motores.

Síntomas motores:

Temblor. Hasta un 70% de los afectados por la EP, presentan como primer síntoma el temblor. El temblor Parkinsoniano es característicamente un temblor de reposo no intencionado. Es característico que dicho temblor de reposo comience en las partes distales de unos de los lados del cuerpo afectando principalmente a los dedos de la mano o del pie. En estadios más avanzados el temblor se disemina en sentido proximal de manera ipsilateral. Finalmente, puede aparecer en los labios, la lengua y la mandíbula, respetando la cabeza y el cuello.

Bradicinesia. La bradicinesia se define como lentitud en el movimiento y constituye un elemento esencial en el diagnóstico de la EP. Constituye la manifestación más discapacitante de la EP [10]. El paciente parkinsoniano tardará más tiempo del habitual en realizar tareas motoras. Esta lentitud a la hora de realizar el movimiento hace que las tareas motoras diarias se vean afectadas durante la EP [19]. La "marcha Parkinsoniana" también es una manifestación de la bradicinesia. De forma característica, se trata de una marcha lenta, a pasos cortos, arrastrando los pies, así como una tendencia de girar todo el cuerpo en bloque y con una disminución o ausencia de braceo. La acinesia, sería la situación extrema de la bradicinesia, cuando exista la incapacidad de inicio de movimientos precisos o pérdida de movimiento automático.

Rigidez. La EP produce que los músculos adopten una mayor tensión y raramente se puedan relajar de forma adecuada. Ésta

constituye un aumento del tono muscular, pudiendo provocar: Reducción de la amplitud de movimientos; Dificultad para girarse o incorporarse; Calambres y dolores en las extremidades con constante tensión en cuello o espalda y Disminución de la expresividad facial [3].

Inestabilidad postural. Es el cuarto signo de la EP. A pesar de que es el síntoma menos notorio, puede resultar siendo el más incómodo de la enfermedad para el paciente, pues tienden a adoptar una postura encorvada, siempre con una flexión del tronco hacia delante, contribuyendo simultáneamente al desequilibrio, el cual ocasiona al paciente inestabilidad y, por consiguiente, el riesgo de caídas [19].

Síntomas no motores:

Trastornos del sueño. Este es uno de los síntomas más frecuentes de la enfermedad, además de la presencia de sueños vívidos, somnolencia diurna y/o alteración del ciclo vigilia-sueño.

Pensamiento y memoria. Aparece lentitud en el pensamiento, o distintos cambios en el razonamiento, concentración y memoria. Existe la posibilidad del desarrollo del deterioro cognitivo, que afecta a las funciones ejecutivas (abstracción) y la función visuoespacial (dificultad de medir distancias).

Trastornos neuropsiquiátricos. Ansiedad y apatía, con un pronóstico de probabilidades de depresión entre un 25% - 70%.

Alucinaciones e ideas delirantes. Alucinaciones visuales y delirio de celos o de perjuicio.

Trastornos del control de impulsos. Hipersexualidad, ludopatía, compras compulsivas o atracones.

Otros síntomas con menor incidencia pueden ser:

Punding. Es la compulsión por realizar tareas mecánicas repetitivas, como ordenar, recolectar cosas, o encajar y desencajar elementos.

Síndrome de disregulación dopaminérgica. Toma compulsiva y descontrolada de la medicación parkinsoniana.

EP en estadios iniciales y avanzados

Las manifestaciones clínicas del Parkinson se empiezan a dar cuando el descenso de los niveles de dopamina en el cerebro alcanza más de un 70%. Hasta que el paciente llega a este nivel de pérdida de dopamina, se considera que éste está en los estadios iniciales de la enfermedad. Manifestándose en él de forma gradual y leve síntomas depresivos, pérdida de olfato, estreñimiento, en ocasiones dolor y/o alteraciones del sueño [19].

A medida que avanza la enfermedad, los síntomas no motores (hipotensión ortostática, memoria, alucinaciones o síntomas urinarios), como síntomas motores (mayor inexpressividad facial, escasez de parpadeo, disminución del volumen de voz, dificultad de entendimiento, problemas de deglución, alteración en el equilibrio), pueden interferir en el día a día del paciente. Es entonces cuando decimos que el paciente se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad [19].

Tratamientos en la EP

En la EP, es importante destacar que cada tratamiento es único para cada paciente, es decir, cada tratamiento es personalizado. Generalmente, el tratamiento contra la enfermedad comienza con la administración de fármacos antiparkinsonianos, los cual estabilizan los niveles de levodopa, gracias al ajuste de las dosis, acortando las tomas o añadiendo otros tratamientos dopaminérgicos, siempre que el paciente lo requiera.

Cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado y la realización de estos ajustes no sea fructífera, se plantearán terapias avanzadas [10]. Las distintas terapias o tratamientos a realizar en estos casos son la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), la Infusión Intestinal Continua de Levodopa-Carbidopa y la Infusión Continua Subcutánea de Apomorfina [19].

En la actualidad la EP no tiene cura, pero gracias a los estudios que desde hace unos años se están realizando sobre el sistema endocannabinoide, cuando estas terapias no sean posibles de llevar a cabo ya sea por la situación en la que se encuentre el paciente o porque no cumpla con alguno de los requisitos que se deben de tener en cuenta para poder realizarlas, se está descubriendo que el cannabis puede llegar a ser una terapia alternativa y paliativa contra la enfermedad.

¿Qué son los Cannabinoides y cómo actúa el sistema endocannabinoide en la EP?

Son sustancias que ejercen ciertas acciones sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), sobre el sistema inmune, sobre el periférico y a destacar sobre los receptores cannabinoides. Es decir, realizan la función de mensajeros químicos para el Sistema Endocannabinoide (SEC).

Estos cannabinoides se clasifican en dos grandes grupos: de origen endógeno y de origen exógeno.

Dentro de estos dos grandes grupos, existen tres tipos de cannabinoides: Los fitocannabinoides que se encuentran en la planta de Cannabis

Sativa; Los endocannabinoides, los cuales son producidos por el cuerpo humano; y los cannabinoides sintéticos, creados en los laboratorios.

Las propiedades terapéuticas de los receptores cannabinoides son: antiasmáticos, analgesia, anticonvulsivo, relajante muscular, neuroprotector y actúa sobre la disminución de la presión intraocular.

Dos de los cannabinoides exógenos que se encuentran en la planta cannabis sativa, y que actúan en el SEC, son el THC (tetrahidrocannabinol) y el CBD (cannabidiol). El THC, es el principal componente psicoactivo del cannabis. En él se produce una unión al Receptor Cannabinoide de Tipo 1 (CB1), como al Receptor Cannabinoide de Tipo 2 (CB2), produciendo una activación de ellos al igual que un endocannabinoide, y, por tanto, actuando como un agonista parcial débil de ambos receptores. Éste actúa sobre el dolor, la digestión, el apetito, el ánimo y el sueño [8].

El CBD, no es psicoactivo, y, por el contrario, no llega a unirse a los receptores, actúa como modulador alostérico negativo de CB1 [15]. Éste actúa como anticonvulsivo, como neuroprotector, antiinflamatorio y antipsicótico. Se considera que el CBD posee efecto terapéutico beneficioso ante la depresión y el insomnio.

El receptor CB1, se encuentra mayormente en el SNC. [1,18,21,23], aunque se encuentra también a nivel de los terminales presinápticos de las neuronas [22], y se han observado en la membrana mitocondrial externa de éstas [2]. Las regiones cerebrales con mayor nivel de expresión son los ganglios basales (sustancia negra, globo pálido y estriado), hipocampo, cerebelo y áreas corticales. También encontramos este receptor en el corazón, bazo, hígado, glándula suprarrenal y glándula pituitaria, sistema de reproducción, sistema urinario y tracto gastrointestinal. [13,14,17].

La ausencia o pérdida de éste, provoca un envejecimiento prematuro de neuronas y, por lo tanto, una disminución de las facultades cognitivas y, por consiguiente, una respuesta al estrés.

Contribuye en la coordinación y en el control del movimiento, así como en la regulación de la temperatura, en el apetito, en respuestas emocionales y el dolor, en el sueño y en sensaciones viscerales.

El receptor CB2, se encuentra principalmente en el sistema inmune. Cuando este receptor se activa, trabaja para reducir un proceso de inflamación. También se han encontrado a nivel periférico como en el corazón, en los adipocitos, endotelio pulmonar, tracto gastrointestinal, en

los osteoblastos, osteoclastos y células meióticas.

Se ha observado que cuando se produce un daño debido a una infección, a un proceso traumático, inflamatorio o tóxico, este receptor se presenta en astrocitos y microglía. También se encuentran en el cerebelo, en los ganglios basales, en precursores neurales, y en el tronco cerebral.

Tanto el receptor CB1 como el receptor CB2, reaccionan ante diversos cannabinoides, aunque también se produce el caso de que algunos de estos cannabinoides responden con ambos receptores.

Sistema endocannabinoide.

El SEC es un proceso que se produce en el cuerpo humano, gracias a los receptores CB1 y CB2, que se encuentran por el cuerpo y en el cerebro. Se trata de un sistema de neurotransmisión que se encuentra en diferentes zonas y tejidos de nuestro organismo. Está implicado en procesos fisiológicos como la liberación de neurotransmisores, la regulación de la percepción del dolor, así como en procesos de neuroinflamación [11].

Cuando la EP se haya instaurado y los síntomas aparecen, el SEC se hiperactiva a la vez que se produce una DA, debido a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales. Por ello el SEC, modula la transmisión de DA en los ganglios basales al actuar sobre los receptores CB1. También puede hacerlo por otras vías como por ejemplo por la formación de heterómeros CB1 con D1 o con D2, entre otros. Por ello se cree que el SEC puede ser manejable farmacológicamente, y así conseguir una liberación de DA y por consiguiente conseguir una mejora en los síntomas.

Los estudios realizados, han utilizado tanto agonistas como antagonistas para el receptor CB1, usados solos o como coadyuvantes, centrándose en el alivio de los síntomas parkinsonianos.

Con respecto al temblor, los agonistas de los receptores surgen efecto ante éste. Mientras que, con la bradicinesia, los resultados positivos han sido con los antagonistas del receptor CB1. Otro aspecto importante de los antagonistas del receptor CB1, es la no producción de efectos psicotrópicos; aspecto que los agonistas sí los producen.

Las enfermedades neurodegenerativas producen una inflamación que hace que el receptor CB2 produzca una sobreexpresión en elementos gliales. Esta sobreexpresión es una respuesta protectora por parte del SEC, controlando la actividad inflamatoria, para intentar retrasar e

incluso detener el avance de la enfermedad [13,14-17].

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer si los resultados obtenidos por diferentes investigadores a través de estudios basados en los posibles efectos terapéuticos de los cannabinoides en pacientes con EP justifican su desarrollo como esperanza terapéutica.

Materiales y Métodos

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, durante el periodo de tiempo desde septiembre de 2017, hasta febrero de 2018, de la principal fuente y base de datos biomédica: Pubmed.

Se han aceptado artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos años hasta la actualidad, todos relacionados con la influencia de los cannabinoides sobre los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide en pacientes con EP. La búsqueda ha sido realizada en inglés, por ser la lengua vehicular en el campo médico. Las palabras clave utilizadas para esta revisión han sido: Parkinson's disease, Cannabinoids, Endocannabinoid System.

Resultados y Discusión

Estudios realizados por diversos profesionales de las ciencias médicas, para la obtención de resultados en cuanto a si los cannabinoides mejoran o no los síntomas motores y no motores de la EP, han mostrado los siguientes datos.

Un estudio realizado sobre el efecto del cannabis realizado a 5 pacientes con EP para contraatacar el temblor de la enfermedad consistió en la administración de cannabis en días consecutivos en forma de cigarrillo, junto con el tratamiento antiparkinsoniano de los pacientes. Las dosis expuestas fueron: marihuana fumada como un cigarrillo (2-9% THC), diazepam 5 mg por vía oral, levodopa/carbidopa 250 mg/25 mg oral y apomorfina 1.5 mg subcutáneamente.

La medicación la administraron por la mañana, teniendo en cuenta que la medicación normal que estos pacientes estuvieran tomando se les retiró la noche anterior. En el caso de la levodopa la toma fue con el estómago vacío. Y en el caso de la apomorfina, antes de administrarla, a cada paciente se le dio domperidona para prevenir posibles efectos hipotensores y posibles náuseas.

El control de los pacientes se realizó con la ayuda de la escala Webster modificada, antes del comienzo del tratamiento, durante y al finalizar éste. En el aspecto del temblor a la hora de evaluar, tuvieron en cuenta la evaluación subjetiva del paciente sobre éste.

En este caso los resultados no fueron del todo positivos, pues ninguno de los pacientes notó mejoría después de la administración del cannabis. Observaron que, en dos casos después de administrar el diazepam se produjo una pequeña inestabilidad. Sin embargo, cuando administraron la levodopa y la apomorfina si se consiguió una leve mejoría. En tres pacientes el temblor desapareció completamente.

Por estos datos, llegaron a la conclusión de que el cannabis, cuando se fuma, gracias a sus efectos sedantes y ansiolíticos, reduce y en muchos casos elimina el temblor, porque atacan la ansiedad y el estrés, que es el factor desencadenante significativo de la enfermedad [12].

Estudios llevados a cabo en pacientes con EP, en el que se realizaron unos cuestionarios donde se tuvieron en cuenta edad, sexo y duración del estudio como datos básicos del paciente, además de datos como, si el paciente usó cannabis, con qué frecuencia, durante cuánto tiempo, qué parte de la planta utilizó. Se registraron datos sobre si el paciente ha notado mejoría con respecto al temblor, a la bradicinesia o a la rigidez, después del uso de esta sustancia, y si fuera así, en que momento notó esta mejoría. También tuvieron en cuenta si el paciente tomaba otro tipo de drogas o tratamiento antiparkinsoniano en el momento del estudio. De los 85 pacientes sometidos al estudio, 39 notaron una mejoría general; 26 en el temblor, 32 ante la rigidez y 38 con respecto a la bradicinesia.

Este estudio concluyó que a pesar de la limitación con la que se realizó el estudio debido al estatus ilegal en el que se encuentra el cannabis en República Checa, los resultados obtenidos sobre el sistema endocannabinoide pueden llegar a ser útiles en el tratamiento de la EP [24].

En un estudio para visualizar el posible efecto del cannabis sobre la discinesia en pacientes con EP, evaluaron la tolerancia y la seguridad con pacientes con discinesia inducida por levodopa. Haciendo un seguimiento de éstos durante cuatro semanas, los cuales recibieron de forma oral la toma de cannabis. Para llevar a cabo el estudio, se utilizaron diversas escalas.

Esta evaluación se realizó con estudio de doble ciego con placebo, el cual obtuvo una buena tolerancia y seguridad para el paciente, y sin ningún efecto adverso [4].

Otros investigadores llevaron a cabo un estudio de doble ciego con placebo en el que compararon cuatro casos diferentes sobre el trastorno del comportamiento del sueño en pacientes con EP. En el primer caso, el paciente

de 61 años de edad, que presentaba agitación y alteraciones del comportamiento durante el sueño (gritar, patear, etc.), comportamiento que ya predecía el inicio de la EP, trasladó que ese comportamiento era ocasional, sin embargo su esposa contradujo esta información, pues según ella esto ocurría frecuentemente. Para la confirmación del trastorno, el paciente entró en sueño REM y por tanto el polisomnografía (PSG) fue efectivo. A este paciente se le suministraron 75 mg/día de CBD durante las 6 semanas. El paciente no tuvo ningún tipo de reacción adversa durante el tratamiento. En el segundo caso, un paciente de 59 años y diagnosticado de EP a los 53, presentaba trastornos del sueño un año antes del estudio y con el que hubo dificultades a la hora de confirmar el diagnóstico debido a que éste no entró en sueño REM durante PSG. A este paciente le administraron 75 mg/día de CBD, y durante las seis semanas de tratamiento no presentó agitación, pesadillas. El tercer caso se diferencia en que el paciente de 63 años no quiso someterse a PSG. Aun así le administraron 75 mg/día de CBD y, al igual que los casos anteriores, el paciente no presentó ningún tipo de comportamiento agresivo ni agitación durante las 6 semanas de tratamiento. El último caso, un paciente de 71 años presentaba los mismos síntomas que los casos anteriores, con un PSG confirmado. Una vez que le administraron 300 mg/día de CBD mejoró la calidad del sueño, reduciendo los trastornos del comportamiento provocados por la EP [5,6].

Hay que destacar que los pacientes no habían sido tratados por este trastorno anteriormente. En él, cuatro pacientes tratados con CBD (dosis de 75 y 300 mg/día) y, teniendo en cuenta que ningún paciente tenía problemas psiquiátricos anteriores al estudio ni estaban tomando antidepresivos, reaccionaron de manera rápida y efectiva ante su trastorno. Para este estudio, los pacientes tenían que cumplir unos criterios como, tener una evaluación clínica completa por un neurólogo especializado en trastornos del sueño, y mínimo dos trastornos del comportamiento relacionados con el sueño, por semana [5,6].

Éstos no tuvieron ningún tipo de efectos secundarios, por lo que concluyeron afirmando que el CBD actúa sobre los síntomas no motores de la enfermedad de forma positiva [5].

En otro estudio los investigadores partieron de 119 pacientes con EP, de los cuales, 21 fueron seleccionados para participar por no presentar ningún trastorno psiquiátrico ni demencia. A estos pacientes que administraron CBD (75 mg/día o 300 mg/día). Los sujetos fueron

evaluados antes de comenzar con el estudio, cuantificando el nivel de síntomas motores, la calidad de vida del paciente y su bienestar; y así realizar una comparación de los posibles efectos que esta sustancia produciría sobre el paciente.

Observando los resultados finales del estudio, llegaron a señalar que el CBD mejora en gran medida la calidad de vida de los pacientes, pues reduce significativamente los síntomas de la enfermedad. Sin embargo las conclusiones no son definitivas, pues se requieren de estudios con una mayor muestra poblacional [6].

Otro estudio de observación realizado a 22 pacientes con EP, entre el 2011 y 2012, evaluados mediante diversas escalas y encuestas. En la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson motorizada, obtuvieron una puntuación media, en la que 30 minutos después de haber fumado cannabis se vio una gran mejoría de los pacientes con respecto al temblor, rigidez y bradicinesia. Observaron también una mejoría en el sueño y el dolor. Como no se observaron efectos adversos en el estudio con cannabis en pacientes con EP, sugieren que éste podría ser un tratamiento alternativo y terapéutico en la enfermedad, aunque es necesaria la realización de estudios con muestras poblacionales mayores para verificar estos resultados [16].

En el Estado de Colorado, se realizó un estudio a través de unos cuestionarios a pacientes con EP, en el cual se quería observar la eficacia del cannabis y otras sustancias como medicina complementaria en la enfermedad. Los cuestionarios se les realizaron a 207 pacientes, entre 2012 y 2013. Como resultados obtuvieron altas tasas de efectividad. Concretamente en el uso con cannabis, un 4.3% de los pacientes en estudio confirmaron su consumo para tratar la enfermedad. De estos pacientes, con edades comprendidas entre los 49 y 75 años, siete reflejaron una salud excelente en general, dos una salud justa, cinco resaltaron una gran mejoría en su estado de ánimo y sueño y dos, destacaron mejoría en sus síntomas motores. En ningún momento se detectó por parte de los pacientes, empeoramiento o algún efecto secundario producido por la sustancia [9].

Como conclusión de este estudio los resultados obtenidos, fueron positivos [9].

De los artículos revisados en este trabajo, se puede observar una comparativa de los distintos resultados obtenidos con los estudios realizados sobre el cannabis como uso terapéutico en la EP.

Entre ellos solo uno [12], no ha conseguido resultados significativos, sin embargo, otros [4-6,9,16,24] observaron el beneficio que el uso de esta sustancia podría ejercer sobre los pacientes

que padecen EP. En estas investigaciones, la mejoría que esta sustancia provoca en los síntomas motores y no motores de los pacientes con EP han sido significativa, por lo que esto podría ser un gran avance para la mejora de la calidad de vida de los pacientes con EP, según avanza su enfermedad.

Algo en lo que todos los artículos coinciden y es de destacar, es la no certificación fehaciente de los datos positivos obtenidos en los estudios realizados, debido a la pequeña cantidad de muestra que se tienen para estos estudios, y a la legislación sobre el cannabis en la mayoría de los países, que no permite tener un mayor acceso a los estudios de su beneficio.

Conclusiones

El tratamiento antiparkinsoniano (levodopa), conjugado con la administración del cannabis (THC y CBD), favorece la disminución de la sintomatología motora y no motora de la EP.

El SEC se considera una diana terapéutica farmacológica con la que se puede llegar a avanzar en las investigaciones médicas, y de esta manera mejorar la calidad de muchos pacientes con EP.

La falta de muestra a la hora de realizar las investigaciones, y los impedimentos que existen legalmente con este tema, hacen que los estudios no se puedan certificar de forma fehaciente, aun obteniendo resultados positivos. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento, han obtenido resultados positivos ante la EP.

Bibliografía

1. Aguado T, Monory K, Palazuelos J, Stella N, Cravatt B, Lutz B, Marsicano G, Kokaia Z, Guzmán M, Galve-Roperh I. The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB J*. 2005;19(12):1704-6. Epub 2005 Jul 21.
2. Benard, G., F. Massa, N. Puente, J. Lourenco, L. Bellocchio, E. Soria-Gomez, I. Matias, A. Delamarre, M. Metna-Laurent, A. Cannich, E. Hebert-Chatelain, C. Mulle, S. Ortega-Gutierrez, M. Martin-Fontecha, M. Klugmann, S. Guggenhuber, B. Lutz, J. Gertsch, F. Chaoulhoff, M. L. Lopez-Rodriguez, P. Grandes, R. Rossignol, G. Marsicano. Mitochondrial CB(1) receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci* 2012;15(4): 558-564.
3. Broussolle E, Thobois S. [Genetic and environmental factors of Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 11-23.
4. Carroll CB, Bain PG, Teare L, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004;63:1245-1250.
5. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:564-566.
6. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory doubleblind trial. *J Psychopharmacol*. 2014;28:1088-1098.
7. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-35.
8. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998;21:521-8.
9. Finseth TA, Hedeman JL, Brown RP 2nd, et al. Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in Colorado. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:874849.
10. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:259-272.
11. Fraguas A, Fernández A, Torres A. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *Real Academia Nacional de Farmacia* 2014; 80:555-577.
12. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, et al. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:436.
13. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 1995 15;232(1):54-61.
14. Gerard, C. M., C. Mollereau, G. Vassart, M. Parmentier. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991;279(Pt 1):129-134.
15. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 2015;172:4790-805.

16. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, et al. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol* 2014;37:41-44.
17. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol* 2005;(168):299-325.
18. Molina-Holgado F, Molina-Holgado E, Guaza C, Rothwell NJ. Role of CB1 and CB2 receptors in the inhibitory effects of cannabinoids on lipopolysaccharide-induced nitric oxide release in astrocyte cultures. *J Neurosci Res* 2002 15;67(6):829-36.
19. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Neely, and Jones, 1817.
20. Prasad KN, Cole WC, Kumar B. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 413-23.
21. Sánchez C, Galve-Roperh I, Rueda D, Guzmán M. Involvement of sphingomyelin hydrolysis and the mitogen-activated protein kinase cascade in the Delta9-tetrahydrocannabinol-induced stimulation of glucose metabolism in primary astrocytes. *Mol Pharmacol* 1998;54(5):834-43.
22. Szabo, B., E. Schlicker. Effects of cannabinoids on neurotransmission. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168: 327-365.
23. Velasco L, Ruiz L, Sánchez MG, Díaz-Laviada I. delta(9)-Tetrahydrocannabinol increases nerve growth factor production by prostate PC-3 cells. Involvement of CB1 cannabinoid receptor and Raf-1. *Eur J Biochem* 2001;268(3):531-5.
24. Venderova' K, Ruzicka E, Vori'sek V, et al. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord.* 2004;19:1102-1106.