Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Carrera de Medicina
Año 2022

Trabajo Final de Carrera

El uso de Cannabidiol en la enfermedad de PARKINSON

Alumno:

De Carvalho Barros, Gersillanne Martinha
Gersillanne.decadvlhobarros@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Días Pablo German
pablogerman.diaz@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Resumen

Introducción: El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa, idiopática, progresiva y crónica, se considera la segunda enfermedad neurodegenerativa de mayor incidencia en todo el mundo y una de las principales causas de incapacidad en ancianos. Ocasionada por la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra localizada en el mesencéfalo, el responsable por la regulación del circuito de los núcleos de la base, un importante componente en el control del movimiento. Las terapias farmacológicas para la Enfermedad de Parkinson siguen siendo principalmente sintomáticas, no benefician a todos los pacientes e inducen efectos secundarios graves.
En este contexto pesquisas recientes sugieren que el Cannabidiol (CBD) un compuesto no psicoactivo del Cannabis Sativa podría ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad ya que se observó una prevención en la muerte neuronal, inducción de la neurogénesis, reducción de los déficits motores y no motores, además de reduzco la psicosis y mejoro la calidad de vida del paciente portador de la enfermedad en la ausencia de graves efectos adversos. Tales resultados sugieren que el CBD es un fármaco prometedor para el tratamiento en la enfermedad de Parkinson.

Materiales y Métodos: En el presente trabajo de fin de carrera se ha realizado una revisión sistemática de bases bibliográficas, y como estrategia de búsqueda fueron seleccionados artículos de carácter científicos sin restricción de idiomas en distintos buscadores como: Pubmed, Google Scholar, Scielo, Lilacs y Elsevier. Se emplearon las palabras claves: "Disease Parkinson"; "Cannabidiol"; "Endocannabinoides"; "Cannabis Sativa"; "Treatment" utilizando el operador booleano AND. Para la selección de artículos se ha realizado una acotación de fecha, abarcando los últimos treinta años.

Resultados: Esta revisión se centra en los posibles efectos del uso de Cannabidiol (CBD) como posible estrategia terapéutica para el tratamiento de la EP.

Conclusión: La presente revisión proporcionó evidencia de que los endocannabinoides no psicoactivos CBD podrían ser una herramienta farmacológica potencial para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos; su excelente perfil de seguridad y tolerabilidad en estudios clínicos lo convierte en un agente terapéutico prometedor en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Palabras Claves: "Enfermedad Parkinson"; **"**Cannabidiol"; "Endocannabinoides"; "Cannabis Sativa";" Treatment"

Abstract

Introduction: Parkinson's is an idiopathic, progressive, and chronic neurodegenerative disease, it is considered the second neurodegenerative disease with the highest incidence worldwide and one of the main causes of disability in the elderly. Caused by the death of the dopaminergic neurons of the substantia nigra located in the mesencephalon, which is responsible for the regulation of the circuit of the basal nuclei, an important component in the control of movement. Pharmacological therapies for Parkinson's disease remain mainly symptomatic, do not benefit all patients, and induce serious side effects.

In this context, recent research suggests that Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive compound from Cannabis Sativa, could be effective in the treatment of the disease, since it was observed to prevent neuronal death, induction of neurogenesis, reduction of motor deficits and non-motor, in addition to reducing psychosis and improving the quality of life of the patient with the disease in the absence of serious adverse effects. Such results suggest that CBD is a promising drug for the treatment of Parkinson's disease.

Materials and Methods: In this final year project, a systematic review of bibliographic bases has been carried out, and as a search strategy, scientific articles were selected without language restrictions in different search engines such as: Pubmed, Google Scholar, Scielo, Lilacs and Elsevier. The keywords were used: " Disease Parkinson's"; "Cannabidiol"; "Endocannabinoides"; "Cannabis Sativa"; “Treatment” using the Boolean operator AND. For the selection of articles, a date limitation has been made, covering the last ten years.

Results: This review focuses on the possible effects of the use of Cannabidiol (CBD) as a possible therapeutic strategy for the treatment of PD. Conclusion: The present review provided evidence that the non-psychoactive endocannabinoids CBD could be a potential pharmacological tool for the treatment of neurodegenerative disorders; its excellent safety and tolerability profile in clinical studies makes it a promising therapeutic agent in the treatment of Parkinson's disease

Keywords: " Disease Parkinson"; "Cannabidiol"; "Endocannabinoides"; "Cannabis Sativa"; “Treatment”

Introducción

Debido el aumento de la expectativa de vida y el envejecimiento poblacional, a nivel cerebral se produce un proceso que implica la degeneración progresiva y/o la muerte de las neuronas. Este proceso que puede ser normal y natural durante el envejecimiento involucra a las células fundamentales del tejido nervioso y a sus componentes internos que son los que impiden efectividad en la conducción de información en el cerebro con la consecuente disminución de las funciones cognitivas(1).

Así, durante el envejecimiento normal se limitan funciones cerebrales en la zona afectada, pero también pueden aparecer distintas patologías neurológicas en el ser humano llamadas enfermedades neurodegenerativas(2). Dentro de ellas la Enfermedad de Parkinson (EP en adelante), es la segunda enfermedad neurodegenerativa de mayor incidencia ,quedando en primer puesto la enfermedad de Alzheimer, siendo ambas una de las principales causas de incapacidad en ancianos(3).

James Parkinson ingles nacido en 1755 y fallecido en 1824, fue el primero en describir la condición hoy conocida como EP. En 1817 publicó un ensayo intitulado "An Essay on the Shaking Palsy". Se basó en la observación de seis casos vistos en su práctica privada y en sus caminatas por el vecindario, a los que denominó "parálisis agitante." Admitió que no había realizado una investigación exhaustiva y rigurosa, ni exámenes anatómicos.

Para él, se trataba de manifestaciones caracterizadas por "Movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos donde los sentidos y el intelecto permanecen inalterados(4).

Posteriormente, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot al revaluar el trabajo de James Parkinson, entre 1865 e 1880, identifico otros síntomas y definió los cuatro signos cardinales de la EP. Además, fue el primero a sugerir el primer tratamiento farmacológico, la hioscina mida un precursor de los alcaloides de la beladona, sustancia con propriedades anticolinérgicas.

Fisiopatológicamente la EP debe ser considerada como afección de carácter **neurodegenerativo** porque se produce una alteración progresiva en la sustancia negra del mesencéfalo región localizada en la porción superior del tronco encefálico, resultando una disminución de la dopamina neurotransmisor implicado en la vía nigroestriada y conjuntamente el acumulo de corpúsculos de Lewy(son inclusiones proteicas intracelulares, eosinofilias, arredondeadas o alongadas que en general presentan núcleo denso circundado por borda más pálida compuestos por filamentos finos densamente envueltos en el núcleo), se desarrollan adentro de las neuronas afectadas por la EP(5).

Asimismo cabe aclarar que también se ha demostrado que la EP afecta otras neuronas y por lo tanto otros neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y la acetilcolina, lo que explicaría la causa de los síntomas no motores de la enfermedad(1).

Idiopática aunque actualmente se desconozca la causa exacta de la EP estudios recientes indican que se trata de una combinación de ciertos factores ambientales, genéticos, tóxicos(6). Los pesticidas, los solventes, los bifenilos, policlorados y las lesiones en la cabeza de alguna manera interactúan resultando en una neuro inflamación, neurotoxicidad, y el aumento del estrés oxidativo podrían favorecer el desarrollo de la enfermedad. Así como los comportamientos y factores del estilo de vida como fumar y el consumo de cafeína se han asociado con mayor frecuencia a un menor riesgo de EP (6).
Progresiva, crónica e incurable ya que con el paso del tiempo avanza los síntomas se agravan y lastimosamente los tratamientos que existen actualmente no pueden curar la enfermedad, si no que por un tiempo mejoran la calidad de vida del paciente (7).

La pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es correlacionada con el temblor intenso distal en reposo, rigidez postural anómala y los movimientos voluntarios e involuntarios. Los ganglios de la base constituyen un grupo de núcleos subcorticales que comprenden de varios núcleos interconectados en el telencéfalo, diencéfalo y mesencéfalo poseen como función fundamental el control de los movimientos voluntarios. Entre estos núcleos están: la sustancia negra localizada en el núcleo del mesencéfalo (compuesta por su par compacta y reticulada) el estriado (caudado y pujamen), el globo pálido (interno, medial, externo y lateral) y el núcleo subtalámico, ubicado en el diencéfalo (8)(9).

Para el correcto funcionamiento de los núcleos de la base existen dos referencias estríateles, llamadas de; vía directa y vía indirecta fisiológicamente el equilibrio entre las vías directas e indirectas regula el movimiento. En la vía directa ocurre enlaces involucrando el neurotransmisor acido gamma aminobutírico (GABA), que posee acción inhibitoria generando una inhibición del tálamo que envía proyecciones excitatorias a la corteza, dando inicio al movimiento. En la vía indirecta están involucrados las neuronas Gabaergicas que se proyectan para el seguimiento externo del globo pálido, siguen para el núcleo subtalámico y llegan al globo pálido interno. El enlace originado entre el núcleo subtalámico, globo pálido interno y la parte reticulada de la sustancia negra es una vía excitatoria. Con eso el efecto de la estimulación de la vía indirecta a nivel del estriado, equivale a una disminución excitatoria desde el tálamo hacia la corteza cerebral inhibiendo el movimiento (8).

La vía directa es originada por las neuronas del núcleo estriado y expresan los receptores D1 excitatorios, mientras que la vía indirecta es formada por neuronas que expresan D2 inhibitorias estos receptores median efectos antagónicos y complementares realizados por la activación de las vías directa e indirecta. La depleción de la dopamina circulante lleva a que la vía directa presente una reducción en su actividad, mientras que la indirecta se encuentra hiperactiva, generando reducción del movimiento.

Como ya se mencionó anteriormente, la dopamina y la acetilcolina interactúan entre sí y realizan un papel importante en el control motor, el desequilibrio entre los neurotransmisores en el sistema nigroestriada establece desordenes extrapiramidales. Con la disminución de la dopamina ocurre elevación de la acetilcolina ocasionando la estimulación de los receptores muscarínicos del estriado que

pertenecen a los receptores acoplados a la proteína G. Los receptores muscarínicos M2 y M4 se unen a la proteína G inhibitoria, inactivando la actividad del adenilato ciclasa disminuyendo los niveles intercelulares de AMPc, dando como resultado un bloqueo y una excitación del movimiento, ocasionando la disfunción motora.

Figura 1

(Imagen de vía dopaminérgica)

Manifestaciones motoras	Manifestaciones no motoras
Temblor en reposo	Demencia
Bradicinesia	Depresión
Rigidez muscular	Ansiedad
Inestabilidad postural	Alteraciones y psicosis
	Insomnio
	constipación
	Disfunción eréctil
	Déficit olfativo
	Sialorrea, micrografía

Tabla 1.
Manifestaciones clínicas con la EP

Fuente: Autoría propia

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la EP, cabe aclarar que se piensa que él proceso neurodegenerativo de la enfermedad tenga una fase prodrómica, y quizás reconociendo determinados síntomas sería importante para reducir el progreso de la enfermedad estos son: daño en el sentido del olfato, estreñimiento, fluctuación en estado de ánimo y perturbación del sueño paradójico fuertes movimientos atípicos durante el sueño REM.

Se sabe que las manifestaciones clínicas de la EP pueden ocasionar un largo espectro de síntomas (motores y no motores) y una variación significativa en cada paciente, sin embargo, existen cuatro manifestaciones clínicas cardinales(motoras) bajo el acrónimo de **TRAP: Tremor** at rest, **Rigidity**, **A kinesia** (o bradikinesia) e **Inestabilidad postural**. Además, la postura flexionada y la congelación (bloqueos motores) se han incluido entre las características clásicas del parkinsonismo, siendo la forma más común de la enfermedad (10).

Tabla1.

- Temblor de reposo distal: es el síntoma más común (69-100% de los casos) y fácilmente reconocible, son unilaterales y ocurren con una frecuencia entre 4 t 6 Hz casi siempre son prominentes en la parte distal de una extremidad. Los temblores de las manos se describen como temblores de supinación-pronación ("pastillas rodantes") que se propagan de una mano a la otra. El temblor de reposo en pacientes con EP también puede afectar los labios, el mentón, la mandíbula y las piernas, pero, a diferencia del temblor esencial, rara vez afecta el cuello/la cabeza o la voz(7)(11).

- Rigidez: es un signo común a muchos trastornos clínicos, pero está presente en un alto porcentaje en los casos (89-99%) de EP, se caracteriza por una mayor resistencia, generalmente acompañada por el fenómeno de la "rueda dentada", particularmente cuando se asocia con un temblor subyacente, presente en todo el rango de movimiento pasivo de una extremidad (flexión, extensión o rotación sobre una articulación). Puede ocurrir proximalmente (p. ej., cuello, hombros, caderas) y distalmente (p. ej., muñecas, tobillos). Las maniobras de refuerzo (p. ej., movimientos voluntarios del miembro contralateral), conocidas como maniobra de Froment, suelen aumentar la rigidez y son especialmente útiles para detectar casos leves de rigidez. La rigidez puede estar asociada con dolor, y el hombro doloroso es una de las manifestaciones iniciales más frecuentes de la EP, aunque comúnmente se diagnostica erróneamente como artritis, bursitis o lesión del manguito de los rotadores(7).

- Bradicinesia: Hace referencia a la lentitud de los movimientos y es el rasgo clínico más característico de la EP. La lentitud suele ser en realización de las actividades de la vida diaria y en los tiempos de movimiento y reacción. Esto puede incluir dificultades con tareas que requieren un control motor fino como por ejemplo abotonarse, usar utensilios (10). Aunque la fisiopatología de la bradicinesia no ha sido bien delineada, es la característica cardinal de la EP la que parece correlacionarse mejor con el grado de deficiencia de dopamina. Se manifiesta en el 77-98% de los casos, pero no se puede considerar una característica exclusiva de la enfermedad.

- Inestabilidad postural: constituye la forma más frecuente de presentación inicial de la sintomatología (72-75% de los casos) aunque puede ser una característica no exclusiva.

Lamentablemente se estima que los síntomas moteres clásicos surgen cuando ya hay una pérdida de 70 a 80% de la dopamina en los ganglios basales.

El problema principal es la dificultad progresiva del enfermo para llevar una vida cotidiana autónoma, haciéndose dependiente de un cuidador, incluso para las actividades más básicas de la vida cotidiana. Se trata por lo tanto de un problema eminentemente social, aunque tenga también una indiscutible dimensión psicológica, que impacta en la sociabilidad del sujeto y en su rol social(1).

Hipotéticamente se afirma que la incidencia de la EP aumente dramáticamente en las próximas décadas, a medida que la población envejezca. Estima sé que en 2040 morirán más personas de EP, Alzheimer y Esclerosis Lateral Amiotrófica (todas son enfermedades neurodegenerativas) que de enfermedades como: cáncer de pulmón, de colon, de riñón y melanoma maligno(8).

Diagnostico

Uno de los principales problemas radica en la dificultad del diagnóstico, ya que resulta difícil de detectar y a menudo son los proprios pacientes y con mayor frecuencia los familiares más próximos que perciben o detectan los síntomas concretos, normalmente sin imaginar que es Parkinson(9).

Aunque se tiende cada vez más hacia un diagnóstico longitudinal (viendo la

evolución), los métodos de diagnósticos por imagen han tenido una rápida difusión y expansión en los últimos años. Actualmente se puede afirmar que las neuroimágenes desempeñan un papel importante en el diagnostico, ya sea en confirmar el diagnóstico clínico de la EP, a través de la cuantificación del grado de degeneración neuronal del sistema dopaminérgico estriatal o también en fase precoz de la enfermedad(9).

La tomografía por emisión de positrones (PET cerebral) con el marcador [18F-6] fluoro dopa ha proporcionado la primera demonstración in vivo del daño del sistema dopaminérgico en pacientes con EP. El marcador capta las terminaciones dopaminérgicas nigroestriatales y posteriormente se metaboliza a [18]F dopamina, por lo cual refleja la actividad de la dopa-descarboxilasa y la capacidad de almacenamiento de dopamina de las terminales dopaminérgicas en el estriado. Este método puede identificar de forma fiable la reducción de la captación del marcador, estrechamente relacionada con el número de células en la sustancia negra y con la gravedad de la afectación motora(9).

El diagnóstico de la EP todavía es eminentemente clínico; el conocimiento adecuado de los llamados "signos cardinales" y su aplicación en el diagnostico aumentan la posibilidad que este acierte, lamentablemente el criterio definitivo solo se obtiene en la autopsia

Tratamiento de la EP

La farmacoterapia de la EP visa el control de los síntomas, no impidiendo totalmente la progresión de la enfermedad. Actualmente las terapias farmacológicas más utilizadas son : los agonistas, amantadina, inhibidores de la monoamino-oxidasa B, reguladores negativos de catecol-O-metiltransferasa, anticolinérgicas y la levodopa (10).Tabla 2

El principal fármaco de elección es la levodopa, que posee pasaje libre por la barrera hematoencefálica por medio del transportador de aminoácidos neutros y es convertida por la enzima dopa-descarboxilasa en dopamina y actúa restaurando la estimulación del cuerpo estriado y el control positivo sobre la generación y coordinación de los movimientos(11). Entretanto sus efectos adversos pronto aparecen, el inicio del tratamiento puede ser marcado por trastornos gastrointestinales agudos y con su uso prolongado del medicamento los efectos adversos tienden a evolucionar y el periodo de eficacia terapéutica de la Levodopa se reduce y los efectos motores empiezan a resurgir (4-6 años). Además, a medida que la enfermedad progresa, el paciente empieza a presentar fluctuaciones complejas de la sintomatología que ocurren de forma súbita sin relación con el tratamiento farmacológico(12).

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos Adversos
Levodopa	Primeramente, es convertida por la enzima dopa-descarboxilasa en dopamina actúa restaurando la estimulación del cuerpo estriado y el control positivo sobre la generación y	Tempranos: náuseas, vómitos, cefalea, psicosis Tardíos: fenómeno de desgaste, discinesias y otras complicaciones motoras

	coordinación de los movimientos	
Agonistas dopaminérgicos (Ropinirol,Pramipexol, Rotigotina)	Estimulan los receptores dopaminérgicos	Somnolencia excesiva, hipotensión ortostática, edema, trastorno del control de los impulsos y hipersexualidad.
Inhibidores de la monoaminooxidasa tipo B(iMAO-) (Selegina y Rasagilina)	Inhiben de manera irreversible la MAO, evitando la degradación de la dopamina	Nauseas, cefalea, mareo hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones.
Amantadina	Este fármaco posee propriedades antivirales bloqueando los receptores nmda de glutamato, tiene acción anticolinérgica y aumenta las concentraciones de dopamina	Cefalea, náuseas, livedo reticulares, insomnio, edema de tobillos, confusión y alucinaciones.
Anticolinérgicos (trihrxifenidilo, benztropina, biperidino)	Inhiben la actividad de otro neurotransmisor conocido como acetilcolina, cuyos efectos son opuestos a la dopamina.	Xerostomía, visión borrosa, midriasis, fotofobia, confusión y alucinaciones.
Inhibidores de la Catecol-Ometiltrasnferasa (tolcapona, entacapona)	Evitan el metabolismo de la L-dopa con el cual aumentan la vida media de la levodopa cuando se aplica en conjunto	Discinesias, alucinaciones, confusión, náuseas y coloración de la orina

Tabla2. Farmacoterapia de la EP y sus efectos adversos

Fuente: Juri C Carlos, Chaná C Pedro. Levodopa en la enfermedad de Parkinson: ¿Qué hemos aprendido?. Rev. méd. Chile [Internet]. 2006 Jul.

El uso de estos fármacos torna se bastante desafiador, debido a sus efectos adversos que pueden ser incapacitantes y con eso el Cannabidiol podría ser una herramienta farmacológica potencial para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos por su excelente perfil de seguridad y tolerabilidad en estudios clínicos lo convierte en un agente terapéutico prometedor(6).

El Sistema Endocannabinoide

En el organismo de los mamíferos encontramos un sistema propio (sistema cannabinoide endógeno) que participa en diferentes sistemas y vías, realizando diferentes funciones relacionadas con la señalización, el aprendizaje, el dolor, el comportamiento, así como un papel modulador en procesos inmunológicos, etc. Este sistema esta englobado por diferentes estructuras, como son los receptores de los cannabinoides, sus ligandos endógenos, las enzimas encargadas de su síntesis o inactivación, sus vías de señalización y sus sistemas de transporte(13).

Fue en 1992 cuando se descubrió el primer endocannabinoide gracias a los estudios realizados por Devane y colaboradores en

cerebro de cerdo, al que se denominó anandamida(14).

Los endocannabinoides son lípidos de señalización que poseen en su constitución los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1, CB2), y sus ligandos endógenos, Naracdonil etanolamina/ anandamida (AE) y 2-araquidonil-glicerol (2-AG) y sus enzimas responsables por la síntesis del metabolismo.

Los receptores CB1 se localizan principalmente en el sistema nervoso central en el bulbo olfativo, corteza cerebral, hipotálamo, hipocampo, y principalmente en áreas cerebrales responsables por el movimiento, como es el caso del cerebelo y de los ganglios basales. Son también expresados en otros sitios de nuestro organismo, pero en menor cantidad como en el sistema nervioso periférico, bazo, hígado, pulmón, timo, músculos, sistema cardiovascular, gastrointestinal, piel, sistema reproductivo, huesos y tejido adiposo(15).

De acuerdo con estudios preclínicos y clínicos la modulación del receptor CB1 puede presentar efectos terapéuticos sobre diversas patologías como dolor neuropático e inflamatoria, ansiedad, obesidad y enfermedades neurodegenerativas entre otras.

Los receptores CB2 están presentes en el sistema nervioso central en un nivel bastante inferior comparando se con los receptores CB1, ellos fueron detectados en el SNC en las microglías y neuronas del tronco encefálico durante las condiciones patológicas, como por ejemplo en procesos de neuro inflamación ocasionados por enfermedades neurodegenerativas. Los receptores CB2 son expresos principalmente en células hematopoyéticas y en el sistema inmunológico, hígado, páncreas, hueso, pulmón, y testículos, entretanto con un papel menos significativo(16).

La modulación farmacológica del CB2 ha sido descrita como un ecuánime promisor para las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, fibrosis hepática y renal y enfermedades neuro degenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, ya que actúan como mensajeros en terminales presinápticos.

Cannabidiol y Uso Terapéutico

Es difícil precisar con exactitud el momento en que el hombre empezó a utilizar alguno de los preparados procedentes de la Cannabis sativa. El origen de esta planta, de la que se extraen los cannabinoides es situado por algunos autores en el Asia Central(17).

El cannabis sativa es una planta herbácea anual perteneciente a la familia Cannabácea, es además dioica, es decir presenta un pie femenino y otro masculino, siendo el femenino el de mayor relevancia, pues de él se obtienen los principales compuestos activos. Los compuestos psicoactivos presentes principalmente en las sumidades floridas de C. Sativa son de naturaleza terpeno fenólica, de los casi 400 compuestos que contiene esta planta, solo unos 60 son clasificados dentro de este grupo. El principal responsable de las propiedades psicoactivas es el Δ9-tetrahidrocannabinol o Δ9-THC que posee cuatro estereoisómeros siendo el (-)-trans-isómero el que se produce de manera natural(18).

Otro compuesto presente en la C. Sativa es el Cannabidiol (CBD), presente en 40% de los extractos de la planta, representa el principal componente no psicoactivo de la

planta. En este contexto pesquisas recientes sugieren que el sistema endocannabinoide posee estrecha relación, con la fisiopatología de la EP y que los compuestos que ejercen actividad sobre ese sistema, como el CBD, podría ser efectivo en el tratamiento de la EP(3).

Diferentes mecanismos de acción están envueltos en los efectos del CBD, pero todavía permanecen inciertos(19). Entre las vías involucradas están las: agonistas parciales de los receptores CB1 y CB2y pueden comportarse como antagonista mediante la presencia del agonista, acción en el receptor potencial transiente vanoloide (TRPV), receptor potencial transiente melastatina(TRPM), receptor serotoninérgico (5-HT1A), receptor huérfano ligando a una proteína G (GPR55) y receptores gama activado por el proliferador de peroxisoma (PPARγ)(19)(20). **Figura 2**

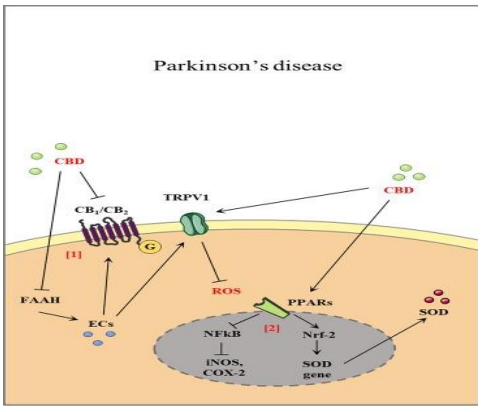

Figura 2. Efecto del Cannabidiol en la enfermedad de Parkinson

El CBD antagoniza la acción de los receptores cannabinoides (CB1, CB2) actuando como agonista inverso y modulador alostérico negativo de ambos receptores. El CBD también inhibe la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), lo que resulta en un aumento de los niveles de endocannabinoides (EC). Los EC activan los efectos antioxidantes y antiinflamatorios que están parcialmente mediados por las acciones del CBD del miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico del receptor potencial transitorio (TRPV1) [1]. El CBD se une a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), antagoniza la acción del potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de las células B activadas (NFkB) y reduce la expresión de enzimas proinflamatorias como el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2), y citocinas proinflamatorias [2].

Fuente:(6)

Diversos estudios demostraron que el CBD previno la muerte neuronal, induzco la sinapsis y reduzco los déficits motores y no motores producidos por la EP. Además, se demostró la disminución de la psicosis (asociados EP) y mejoro la calidad de vida del paciente portador de la DP, en ausencia de graves efectos adversos (3).

En este contexto Zuardi y colaboradores realizaran un estudio que evaluó el potencial terapéutico del CBD en pacientes que poseen EP, donde el principal objetivo de estudio fue analizar las propriedades del CBD en la psicosis presente de la EP. Seis pacientes con síntomas psicóticos y EP recibieron dosis entre 150 mg y 600 mg una vez al día por 4 semanas. Curiosamente, los pacientes obtuvieron una mejora significativa de los síntomas psicóticos.(21).

Por último, más recientemente, un ensayo clínico aleatorio, duplo ciego y cruzado fue realizado con 24 voluntarios con EP y ansiedad experimentalmente inducida por la prueba de simulación de hablar en público. Estos pacientes recibieron 300 mg de CBD y fueron distribuidos al azar para recibir para

recibir CBD o placebo en el primero experimento. El intervalo entre el primero y el segundo experimento fueron de 15 días. Al final de los estudios, los pesquisidores observaran que el CBD en dosis de 300 mg presento una atenuación de los síntomas de ansiedad experimentalmente inducida en personas con EP, causó también una deflación de la amplitud del temblor de estos pacientes. Además, se observó que a dosis 300 mg de CBD no produce efectos adversos en los pacientes con CBD(19).

Materiales y métodos

El presente estudio es una revisión sistemática descriptiva con abordaje cualitativa basada en búsquedas bibliográficas para la recolección de datos. Fueron seleccionados artículos, de revisión sistemática, metaanálisis, reporte de caso, series de casos, revisiones, artículos de revistas y periódicos sin restricción de idioma.

La selección para los artículos de dicha revisión sistemática fue evaluada en cuanto a los criterios de la terapéutica de la EP, historia de la EP, su fisiopatología, la beneficencia y eficacia del uso de Cannabidiol en pacientes con enfermedades neurodegenerativas en especial la EP. No fueron inclusos artículos con pacientes sanos y artículos que no sean de enfermedades neurodegenerativas.

Con el propósito de encontrar fuentes fidedignas para la búsqueda bibliográfica fueron utilizados datos e informaciones disponibles en las páginas de Scielo, Lilacs, Elsevier y Pubmed, con la utilización del operador booleanos "and" con el buscador de vocablos Mesh. Los términos introducidos fueron: "disease Parkinson"; Cannabidiol"; "Endocannabinoides"; "Cannabis Sativa"; "Treatment" con filtros de fecha del año de 1990 hasta 2021. La revisión sistemática fue hecha 100% online, debido a la dificultad de acceso a hospitales y bibliotecas debido a la pandemia de covid-19, no fueron hechas visitas o consultas presenciales.

Los datos colectados pasaron a los programas de Word a fin de dictaminar los artículos y publicaciones bien como generar diferentes perspectivas entre los autores y para una mejor corrección y evaluación parcial de la revisión sistemática. Con relación a posibles sesgos, esta revisión sistemática puede tener limitaciones debido a la falta de conocimiento general sobre este tema que es muy reciente.

Resultados

Figura 1.

Tras la investigación metodológica exhaustiva de artículos y publicaciones de los últimos 30 años sobre el uso del Cannabidiol en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, fueron encontrados resultados dentro de todo optimista y "progresistas". Optimistas en cuanto a que la utilización del CBD Tras la investigación metodológica de artículos y publicaciones de los últimos 30 años sobre la detección D(cabe aclarar que el CBD es el componente no psicoactivo de la c. sativa) como farmacoterapia en pacientes con EP demostró más beneficios que maleficios, sobre todo en relación a los efectos adversos que son casi nulos a bajas dosis a diferencia del tratamiento utilizado actualmente que es la Levodopa sea por su periodo de eficacia corto y/o efectos

adversos que generan tornando aún más incapacitante la vida del enfermo.

“Progresista “o en progreso porque lamentablemente, aunque haya estudios y revisiones en cuanto al uso del Cannabidiol para el tratamiento de la EP aparecen ciertas lagunas en cuanto al potencial terapéutico, para los síntomas no motores y motores, principalmente la bradicinesia y el tembló, la falta de ensayos a longo plazo demostrando de hecho los mínimos efectos adversos que puedan ocasionar. Además, no se sabe exactamente como o CBD produce sus efectos antiparkisonianos. De acuerdo con algunos estudios revisados estos efectos serian producidos tanto por mecanismos de acción que involucran los receptores CB1 y CB2 como por otros mecanismos que independen de estos receptores. Conjuntamente hay un largo camino desafiador por delante, en primer lugar, por los aspectos de la legislación (peculiar en cada país) y después por el estigma generado por la sociedad en consecuencia al uso recreacional del Cannabis y administración medicamentosa; por creer que se trata de un fármaco a base de marihuana puede llegar a viciar el paciente y eso no es real, ya que el Cannabidiol en doses controladas no causa efectos psicóticos en los individuos.

Hasta ahora los resultados obtenidos sugieren que el uso del CBD es seguro y sin efectos adversos graves

Figura 2

Tabla 1 y 2

De esta manera de un total de 44 artículos, se excluyeron 23 artículos y por inclusión se seleccionó 21 artículos para esta revisión sistemática.

Discusión

Las intervenciones terapéuticas y farmacológicas disponibles para tratar los diferentes estadios de la EP son limitados en su gran mayoría. Con la introducción de la levodopa se revoluciono, el tratamiento de la sintomatología sin embargo en una proporción significativa de pacientes, no se demostró efectividad alguna para lograr una completa o adecuada remisión de los síntomas, sumando a la frecuente probabilidad de causar serios y potenciales eventos y efectos secundarios.

Debido a esto, se ha requerido la apertura de nuevas líneas de investigación en necesidad de un mejor manejo, abordaje y tratamiento de los diversos síntomas y condiciones de las enfermedades neurodegenerativas. Los estudios revisados aquí son todos concordantes con la opinión que los medicamentos basados en cannabinoides pueden servir como una nueva terapia capaz de retrasar/detener la neurodegeneración en condiciones neurodegenerativas agudas y crónicas, debido a su capacidad de normalizando la homeostasis del glutamato, reduciendo el daño oxidativo y/o atenuando los eventos inflamatorios locales, y posiblemente también por su capacidad de activar respuestas celulares.

Sin embargo, la mayoría de los estudios que han examinado el potencial neuro protector de estos compuestos en la neurodegeneración han realizado en modelos animales o celulares, mientras que los pocos los ensayos clínicos que han investigado medicamentos a base de cannabinoides se centraron en el alivio de síntomas específicos y no en el control de la

progresión de la enfermedad. Este último aspecto sigue siendo el principal desafío para el futuro.

En este contexto se espera y desea que la emisión reclute una cantidad importante de investigación clínica en el futuro, lo que permitirá mantener la prometedora expectativa generada en torno al progreso de estas moléculas desde la evidencia preclínica actual hasta una clínica real.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. *Arroyo M, Morgenstern L. Dependencia e impacto social de la enfermedad de Parkinson. Rev Española Discapac [Internet]. 2013;1(2):25–49. Available from: http://www.cedd.net/redis/index.php/redis/article/view/63*
2. *Meder D, Herz DM, Rowe JB, Lehéricy S, Siebner HR. The role of dopamine in the brain - lessons learned from Parkinson's disease. Neuroimage. 2019;190(November 2018):79–93.*
3. *Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders and Stroke/Brain Trauma: From Preclinical Models to Clinical Applications. Neurotherapeutics. 2015;12(4):793–806.*
4. *Santibanez Vasquez R. James Parkinson (1755-1824) y su parálisis agitante. Rev Ecuatoriana Neurol. 2006;15(2–3):127–8.*
5. *Caixeta L, Vieira RT. Demência na doença de Parkinson. Rev Bras Psiquiatr. 2008;30(4):375–83.*
6. *Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Front Pharmacol. 2020;11(March):1–10.*
7. *Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368–76.*
8. *Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson disease. Cleve Clin J Med. 2012;79(1):28–35.*
9. *Carabineros H De. Diagnosis of Parkinson's disease. 2004;(January).*
10. *Vallée A, Vallée JN, Lecarpentier Y. Potential role of cannabidiol in Parkinson's disease by targeting the WNT/β-catenin pathway, oxidative stress and inflammation. Aging (Albany NY). 2021;13(7):10796–813.*
11. *DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: Part 2: Introduction to the pharmacotherapy of Parkinson's disease, with a focus on the use of dopaminergic agents. P T. 2015;40(9):590–600.*
12. *Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021 Aug 1;175(8):817–26.*
13. *Netzahualcoyotzi Piedra C, Muñoz Arenas G, Martínez García I, Florán Garduño B, Limón-Pérez de León I. La marihuana y el sistema endocanabinoide : De sus efectos recreativos a la terapéutica. Rev Biomédica. 2009;20(2):128–53.*

14. *Fernandez Ruiz JJ, Ramos Atance JA. Efectos sobre salud física. LEUCEMIA? Monografia Cannabis. Pg 126. Rev Soc Drog y alcohol [Internet]. 2000;12:1-330. Available from: http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4473901*

15. *Medicina FDE, Bahia DA. VIAS METABÓLICAS, POTENCIAL PRÁTICO E ANTAGONISMO DO SISTEMA CANABINÓIDE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA Tiago Morais de Souza. 2012;*

16. *Hall JM, Capela JP. O sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática The endocannabinoid system and neuropathic pain control. Acta Farm Port. 2019;8(2):31–46.*

17. *Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J. Uso de los cannabinoides a través de la historia. Adicciones. 2000;12(5):19.*

18. *Arévalo-Martín A, Baño MD, Berrendero F, Cabranes A, Carrascosa AJ, Lago E de, et al. Guía Básica sobre los Cannabinoides [Internet]. Sociedad española de investigación sobre Cannabinoides. 2002. 159 p. Available from: http://www.ucm.es/info/seic-web/*

19. *Faria SM de. Efeitos da administração aguda do Canabidiol na ansiedade e nos tremores induzidos pelo teste de simulação de falar em público em pacientes com doença de Parkinson. 2018;86.*

20. *Basilio PV, Ferreira R de CV. O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia Use of Cannabidiol in Patients With Epilepsy. Rev Saúde UniToledo. 2019;3(2):86–96.*

21. *Administration D. Safety of CBD in Humans – A Literature Review (As of December 12, 2019). 2019;*