

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS

ESCUELA DE FARMACIA

COMPARACIÓN SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LAS GUÍAS
DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y EL USO DEL
CANNABIS PARA LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON

MARÍA GUADALUPE CHAVES GÓMEZ

TUTOR: HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2018

Agradecimiento

Porque hoy culmina una etapa de mi vida que me costó alcanzar, pero gracias a Dios estoy aquí, solo Él pudo darme el entendimiento y sabiduría que necesitaba para lograrlo.

Gracias papá Dios

A mis padres, que siempre me apoyaron y lucharon para que llegará este día, porque sin ellos no sería quien soy, hermanos, familiares, tutor, amistades y conocidos que me dieron su apoyo.

A ti, por el amor y paciencia que me has dado

Dedicatoria

Han pasado 23 años desde que nací y desde antes de eso ya luchabas por mí, siempre dándome lo mejor, trabajando bajo el sol y la lluvia, mi primer amor y el hombre de mi vida para siempre

Muchas gracias Padre

A ti, por darme la vida y estar conmigo en mis mayores miedos y alegrías, apoyándome y desvelándose conmigo, la mujer de mi vida para siempre

Muchas gracias Madre

Confío en Dios, en que pronto podré convertir nuestros sueños en una realidad, los amo y les dedico este día

Contenido

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento del Problema.....	11
Objetivos	13
Objetivo General.....	13
Objetivos Específicos.	13
Justificación.....	13
Antecedentes	17
CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL.....	23
Enfermedad de Parkinson.....	23
Historia	23
Definición	26
Hallazgos clínicos.....	27
Epidemiología.....	28
Factores de riesgo	30
Genéticos.	30
Ambientales.	31
Progresión de la enfermedad	32
Fisiopatología	32
Diagnóstico	35
Evolución.....	42

Terapia Farmacológica	45
Levodopa	50
Agonistas Dopaminérgicos.....	51
Inhibidores de la monoaminoxidasa–B (IMAO-B).....	51
Amantadina.....	52
Inhibidores de la catecoloximetiltransferasa (ICOMT).....	52
Cannabis	53
Historia	53
Taxonomía y Botánica.....	55
Terminología	57
Química	58
Epidemiología.....	58
Farmacocinética.....	59
Sistema Cannabinoide	61
Receptores CB1.	62
Receptores CB2.	64
Ligandos cannabinoides	64
Endocannabinoides.	64
Fitocannabinoides o cannabinoides naturales.	65
Cannabinoides sintéticos.	66

Marihuana medicinal	67
Legalización y riesgo para niños y adolescentes	70
Perspectivas en medicina.....	71
Marco Legal de la Situación en Costa Rica sobre el Cannabis	72
Neurotransmisores del Cannabis	73
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	78
Método	78
Fuentes de Información.....	78
Categorías de Análisis	84
Categoría 1. Terapia Farmacológica para la Enfermedad del Parkinson.....	84
Categoría 2. Efectividad del uso del cannabis	84
Categoría 3. Beneficios del uso del cannabis	84
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	85
Terapias farmacológicas utilizadas para tratar la Enfermedad del Parkinson y su efectividad	85
Tratamiento Clásico.....	88
Nuevos Medicamentos	94
Stalevo.	95
Ongentys.	96
Rytary.	97
Xadago.	99

Efectividad del cannabis en la enfermedad del Parkinson	101
Beneficios del cannabis en la calidad de vida de los pacientes con Parkinson	111
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	117
Referencias	119

Tablas

Tabla I. Evolución de la enfermedad.....	42
Tabla II. Fármacos de Levodopa.....	47
Tabla III. Fármacos que ayudan a la Levodopa.....	48
Tabla IV. Fármacos que imitan la función de la dopamina.....	48
Tabla V. Fuentes de información.....	77
Tabla VI. Efectos deseados y efectos adversos del uso de cannabinoides sintéticos.....	100
Tabla VII. Comparación de los efectos secundarios.....	101
Tabla VIII. Cuestionario sobre las actitudes ante la medicación.....	103
Tabla IX. Concentración de los receptores CB1 en el cerebro y función.....	108

Figuras

Figura I. James Parkinson.....	23
Figura II. Portada del ensayo sobre parálisis agitante.....	24
Figura III. Conexiones extrapiramidales.....	27
Figura IV. Situación normal.....	33
Figura V. Parkinsonismo.....	33
Figura VI. Mapa sobre el uso de cannabis medicinal.....	53
Figura. VII. Regiones que expresan el receptor CB1 y funciones en las que intervienen.....	62
Figura VIII. Estructuras químicas de agonistas y antagonistas.....	73
Figura IX. Síntesis y degradación de anandamida y 2-araquidonilglicerol.....	74
Figura X. Activación de los canales de sodio para producir endocannabinoides.....	75
Figura XI. Presentación de Stalevo.....	95
Figura XII. Presentación de Xadago.....	99

Gráficas

Gráfica I. Distribución geográfica los estudios clínicos sobre uso terapéuticos del cannabis.....111

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, cuyos principales síntomas son temblor, bradiquinesia, inestabilidad postural y rigidez, síntomas que resultan de la denervación dopaminérgica del cuerpo estriado, lo cual causa la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Los síntomas de dicha enfermedad se supone que se pueden controlar o disminuir con la terapia de reemplazo dopaminérgico, sin embargo ese tratamiento no es eficaz para todo tipo de pacientes y más cuando éste es utilizado por 5 ó 10 años. (García, Banderas y Holgado, 2015, p.83)

Dentro del tratamiento farmacológico para la enfermedad de Parkinson está la Levodopa que se utiliza para reemplazar la dopamina, siendo efectiva para tratar los síntomas y promueve la recuperación de la función de las neuronas dañadas. La Carbidopa es un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos para reducir el metabolismo periférico de la levodopa. Por otra parte, la Amantadina es un antagonista no competitivo de receptores NMDA y su función es mejorar las discinesias. Y así existen varios fármacos capaces de ayudar en los síntomas de esta enfermedad. (Núñez, 2017, p.5)

La implicación de un sistema cannabinoide endógeno en múltiples funciones básicas del organismo convierte a los Cannabinoides en prometedores candidatos para el tratamiento de numerosas patologías, destacando las neurodegenerativas, su potencial terapéutico está ampliamente reconocido, existiendo incluso formulaciones a base de Cannabinoides comercializadas para indicaciones específicas. Uno de los principales problemas del uso del cannabis y que limita su

utilidad terapéutica es la presencia de efectos psicoactivos. (Fraguas, Fernández y Torres, 2014, p.11)

Se debe enfatizar que por el beneficio de la comunidad en general, no es responsable ni ético exponer a la población en general a consumidores de sustancias o drogas psicoactivas, con la justificación de respetar sus derechos de decisiones personales. (Rivera, 2016, p.6)

Si la enfermedad de Parkinson no se trata correctamente ésta evoluciona en un tiempo de cinco a diez años, hasta llegar a los límites donde el paciente experimente un estado acinético rígido, donde pierden hasta la capacidad de cuidarse por sí mismos. La enfermedad avanza y llega a la muerte por complicaciones de inmovilidad que incluyen neumonía por bronco aspiración o embolia pulmonar.

Contar con los medicamentos apropiados, con una buena eficacia modifica el pronóstico de la enfermedad, donde la movilidad funcional se conserva por muchos años y la esperanza de vida aumenta significativamente. Sin embargo, la mortalidad sigue en aumento ya que no solo se pierden neuronas dopaminérgicas, si no que se ven afectadas estructuras encefálicas como el tronco encefálico, el hipocampo y la corteza cerebral.

Dichas alteraciones muestran las complicaciones no motoras de la enfermedad, donde se incluyen trastornos del sueño, depresión y deterioro de la memoria, es, por esta razón, que se busca otras formas de tratamiento, donde se logre más eficacia y se le pueda dar al paciente una mejor calidad de vida, terapias con productos naturales como el cannabis, el cual va rompiendo fronteras gracias a su aporte en la medicina.

Con referencia a todo lo anterior se decide realizar una revisión bibliográfica de artículos, tanto nacionales como internacionales, para estudiar los distintos tratamientos de la enfermedad y es aquí donde se crea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad de las terapias farmacológicas actuales en relación con la nueva terapia, tanto natural como sintéticamente del cannabis para la enfermedad de Parkinson?

Objetivos

Objetivo General

Comparar la efectividad de las guías de tratamiento farmacológico y el uso del cannabis para la enfermedad de Parkinson

Objetivos Específicos.

Identificar las terapias farmacológicas utilizadas para tratar la Enfermedad del Parkinson y su efectividad

Describir la efectividad del cannabis en la enfermedad del Parkinson

Indicar los beneficios del cannabis en la calidad de vida de los pacientes con Parkinson

Justificación

La enfermedad del Parkinson es un padecimiento neurodegenerativo que con el pasar de los años se han ido observando más casos, las personas que padecen de dicha enfermedad no tienen una

calidad de vida buena por la pérdida de su motora fina, desequilibrio e inmovilidad de sus extremidades. Las causas son muy variables y se habla desde el contacto con sustancias químicas hasta de herencia, razón que preocupa y ayuda a que múltiples organizaciones y países busquen el mejor tratamiento tanto farmacológicamente, terapéutico y natural.(Rivera, 2016, p.4)

El cannabis se ha utilizado desde la antigüedad para diferentes enfermedades y a pesar de sus conflictos legales sus investigaciones no se detienen, el uso de ésta abre nuevas puertas de tratamiento y una esperanza de vida para aquellas personas donde su deterioro neuronal está muy avanzado y el tratamiento tradicional ya no responde como debería, tal y como lo describe Fraguas, Fernández y Torres (2014) en su estudio

El Parkinson es una patología neurodegenerativa en la que se produce una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra. El potencial terapéutico de los Cannabinoides en esta enfermedad presenta más controversia. Mientras hay estudios que indican que son capaces de mejorar los síntomas parkinsonianos al incrementar la transmisión dopaminérgica, otras indican que carecen de efecto. Lo que sí está más establecido es su capacidad para revertir la discinesia producida por Levodopa. (p.570)

La sociedad actual tiene muchos prejuicios sobre el tema del cannabis o conocido popularmente como marihuana, las mismas personas se han encargado que esto suceda ya que abusan del uso de ésta y la utilizan en actividades recreativas, sin embargo, no se puede catalogar la sustancia como una problemática porque todo depende del uso que se le dé. Si el cannabis se utiliza adecuadamente y controladamente puede ayudar y mejorar la vida de muchas personas con diferentes padecimientos como el Parkinson. El mundo de la medicina ha avanzado mucho y gracias

a eso se pueden obtener sustancias sintéticas que sean legalizadas y que de esta manera solucionen muchos problemas de salud, todo lo anterior se refleja en el estudio de Rivera y Parra (2016), los cuales demuestran que

En la comunidad, y en la mayoría de países, existe el concepto tradicional de que el uso de marihuana fumada, ya sea de forma esporádica, con fines lúdicos o crónicamente por dependencia fisiológica, es ilegal, inapropiado y peligroso para la salud. En nuestros días, su consumo es más frecuente, flexible y aceptable, pues sus promotores han organizado campañas efectivas para su tolerancia social y aprobación legal. A pesar de la aparente tendencia a una nueva actitud sociológica hacia el cannabis, los notables efectos conductuales y psiquiátricos exhibidos por algunos de los consumidores continúa siendo una preocupación observacional no solo folclórica, sino también con implicaciones clínicas.

Proponentes de la legalización para usos lúdico y medicinal exhiben como ejemplo el hecho de su legitimización en Canadá, Argentina, Colombia, Chile, Uruguay, algunos países de Europa y 20 de los 50 estados de la Unión Americana, cuatro de los mismos con legalización absoluta para uso recreacional y cultivo libre (Alaska, Colorado, Oregón y Washington). Este fenómeno de aceptación global y de diseminación del uso de cannabis conlleva, sin embargo, la aparición de ciertas circunstancias clínicas de consideración y que deben evaluarse y estudiarse adecuadamente para la protección de la comunidad. (p.630)

Una terapia adecuada del cannabis para la enfermedad de Parkinson implica la utilización de éste de una forma moderada y, específicamente, para fines terapéuticos, al ser una sustancia controlada por algunos países como en el caso del nuestro. Dicha terapia resuelve muchos problemas de salud donde el tratamiento actual no les funciona o les genera efectos secundarios indeseados. Esta enfermedad neurodegenerativa y la sintetización del cannabis son de gran relevancia, tal y como lo describe Casadiego y Lastra (2015)

Otra enfermedad neurodegenerativa de gran interés en el campo médico es la enfermedad de Parkinson (EP), que afecta la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales y la sustancia nigra, produciendo alteraciones motoras como bradicinesia, rigidez y temblores. Los esfuerzos terapéuticos actuales en la EP se centran en la administración de precursores de la dopamina como la Levodopa, aunque se ha visto que con el tiempo su uso pierde eficiencia e incita la aparición de un estado disquinético caracterizado por movimientos involuntario.

Para sintetizar las propiedades benéficas de las sustancias cannabinoides en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, se hará referencia a los mecanismos a través de los cuales ejercen su función neuroprotector, a saber, la reducción de excitotoxicidad, la neuroinflamación, sus propiedades antioxidantes y su acción agonista de la acetilcolina.(p.507)

La efectividad de muchas terapias medicamentosas varía de acuerdo con la dosis utilizada, la preparación y las características individuales de los pacientes y de la población en general, ya que cada persona tiene su edad, peso, estatura, enfermedades anteriores o estados de salud variables. Los órganos de cada individuo son diferentes, por ende, la velocidad de absorción, la eliminación

renal o la metabolización hepática varía, es, por esta razón, que se necesita control y supervisión médica durante los tratamientos y la realización de futuros estudios, así como lo expresa Benítez (2017) en su análisis ” los profesionales médicos ponen énfasis en la necesidad y la importancia de datos científicos rigurosos para guiar las terapias con cannabis, destacando la importancia de usar un producto bien caracterizado química, farmacológica y toxicológicamente.” (p.17)

Antecedentes

El cannabis, según Fraguas, Fernández y Torres (2014, p.556) es una planta que ha sido utilizada por el hombre desde la antigüedad con diversos fines, en la medicina tradicional China fue empleada para el tratamiento de la malaria, el estreñimiento y posibles efectos psicoactivos. Por otra parte, los hindúes la usaban para el tratamiento de neuralgias, convulsiones, calambres y migrañas. Hasta el siglo XIX se empezó a utilizar en la medicina occidental. En países como Inglaterra y Estados Unidos se utilizaron extractos de la resina de cannabis disuelta en etanol para tratar el tétano, rabia, cólera, convulsiones y reumatismo.

En la primera mitad del siglo XX, la utilización del cannabis desapareció, debido a la potencia de los extractos, lo impredecible que era el tratamiento para cada persona y la aparición de tratamientos más seguros y con menos efectos adversos. Desde el siglo XX se intentó aislar y elucidar estructuralmente los compuestos activos de la planta, sin embargo, hasta 1930 se aisló el primer cannabinoide, el CBD, pero su estructura no fue elucidada hasta 1963 y el THC fue aislado y elucidado hasta 1964.

A nivel internacional, se encuentra la investigación realizada por Díaz, Mojica, Ramírez, Halliday y Novoa (2012) que describe el desempeño cognoscitivo de un masculino de 51 años, diagnosticado hace 9 años con la enfermedad de Parkinson y el cual presenta antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas. La marihuana actúa sobre los receptores Cannabinoides y el uso de ésta puede mejorar los síntomas. Dicha enfermedad empieza a tener una mayor prevalencia dentro de nuestra sociedad por lo que se busca relacionar el consumo de sustancias psicoactivas, desempeño cognitivo en los procesos de atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visuales y lenguaje.

En el estudio elaborado por Mínguez, García y Solís (2015) realizaron un estudio observacional y transversal a 95 pacientes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson, a través de cuestionarios, los encuestados fueron habitantes de la provincia de Albacete, España, donde se profundiza en la existencia relacionada entre la calidad de vida, adherencia al tratamiento y características poblacionales en pacientes con dicha enfermedad. Los resultados muestran una media de 33,47% referidos a movilidad y malestar físico, mientras que el 31,6% de los pacientes tiene una buena adherencia al tratamiento.

Según Casadiego y Lastra (2015) la planta cannabis sativa posee una larga historia de uso en la humanidad y desde hace décadas el interés por ella se ha retomado debido a su potencial terapéutico, principalmente, en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. Sin embargo, por ciertos aspectos toxicológicos y terapéuticos, así como sus derivados sintéticos se ha visto limitado, por problemas culturales y legales que se dan en la actualidad ya que el consumo del cannabis recreativamente ha expuesto a muchas personas en riesgos de salud.

En la revisión sistemática de estudios clínicos realizada por Kairuz (2015) se describe que desde hace mucho tiempo se estudia la marihuana y se debate sobre su uso como una planta de utilidad terapéutica o una droga de abuso. Se especifica el sistema endocannabinoide, el cual se basa en la regulación del sistema neurotransmisor, el sistema inmunológico y el sistema endocrino. Y se comprende que la medicina siempre va a estar en continuo desarrollo y es, por esta razón, que se deben de descubrir nuevos tratamientos para las diversas enfermedades.

En el trabajo realizado por Núñez D (2017), se estudian las distintas terapias farmacológicas para tratar la Enfermedad de Parkinson, al ser una segunda neurodegenerativa se realizan búsquedas para encontrar la mejor terapia para tratar los síntomas de la enfermedad. La eficacia de las terapias complementarias y/o alternativas al tratamiento, de las terapias analizadas, prácticamente todas tienen algún efecto positivo sobre los síntomas, sin embargo, las terapias sobre el habla que se han analizado, sus resultados no han sido efectivos o poseen poca evidencia.

En un estudio realizado por Hurtado, Cárdenas y León (2016) se describe la enfermedad de Parkinson como la patología neurodegenerativa motora con mayor incidencia a nivel mundial y cuyas causas aún son desconocidas. Dicha enfermedad no posee cura, sin embargo, sí es posible tener tratamientos para aliviar los síntomas y de esta manera enlentecer su curso. El tratamiento farmacológico más común es la terapia con reemplazo de dopamina y/o con agonistas de dopamina, sin embargo, también se utiliza el precursor de dopamina Levodopa.

De acuerdo con el estudio realizado por Rahmatian y Torija (2017) se describe en su totalidad la enfermedad de Parkinson, al ser el segundo padecimiento neurodegenerativo más frecuente. Se da la destrucción progresiva del tejido dopaminérgico en la sustancia negra del sistema nervioso central, afectando la calidad de vida de todas aquellas personas que lo padecen. Se describe cada uno de los tratamientos clásicos ya existentes, además de los nuevos fármacos más

eficaces y que tengan las menos reacciones adversas, estudiando a una mujer de 87 años, un hombre de 47 años, otra mujer de 80 y 53 años y un hombre de edad media de 55 años.

El consumo de cannabis en México genera un importante impacto cultural, es, por esta razón, que Rivera y Parra (2016) estudian su efecto psicológicamente estimulante, sus componentes moleculares y bioquímicos. Se muestran evidencias de efectividad para ciertas terapias. El cannabis requiere de controles de eficacia y seguridad comprobadas para una aprobación regulatoria para ser propuesto como medicamento. Es, por esta razón, que la industria farmacéutica ha producido compuestos sintéticos para ser administrados de forma oral y producir efectos farmacodinámicos y quinéticos más aceptables para la sociedad.

Según el estudio realizado por Rivera (2016) a nivel nacional las sustancias químicas y enfermedades están muy relacionadas y generan complicaciones, ya que muchas sustancias químicas elevan el número de padecimientos. Sin embargo, al hablar de sustancias se generan dos opciones, la positiva que ayuda en la alimentación, farmacia y medicina generando alternativas de tratamiento y la negativa donde se generan plagas y malezas que afecta el sistema nervioso central. Es, por esta razón, que se estudia el Parkinson como el principal trastorno de movimiento en adultos mayores, el cual es generado por tener contacto con ciertas sustancias químicas y de aquí nace la importancia de investigar sobre las causas de la enfermedad y así prevenirla.

Continuando con las posibles causas de la enfermedad del Parkinson en el estudio elaborado por Sequeira y Arias (2014) se entiende que dicha enfermedad es producto de la interacción con factores ambientales, exposición a pesticidas, factores genéticos y el envejecimiento de la persona. La degeneración neuronal de la enfermedad comprueba causalidad con alimentos de ingesta diaria y la posible contaminación de agua y suelo, incrementando la posibilidad de padecer de Parkinson. Los pesticidas degeneradores de las neuronas han sido utilizados en modelos animales

comprobando que Costa Rica es uno de los países que más utiliza pesticidas, lo cual repercute en la vida de los costarricenses.

En un estudio realizado por Zúñiga (2014) se utilizó un método de contrarresistencia en personas con la enfermedad de Parkinson y así determinar la capacidad funcional y la calidad de vida de estos. Se comprobó por medio de una evaluación por cuestionario PDQ-39 ya que éste fue diseñado y probado como un instrumento de auto-realización. En el estudio se efectuó la contrarresistencia utilizando bandas de resistencia elástica, durante el primer mes se inició con una intensidad del 40% y en el segundo, se aumentó la intensidad. Con dicha investigación se logra relacionar la movilidad, la capacidad funcional y la calidad de vida de aquellos con la enfermedad de Parkinson idiopático.

Se presenta un caso descrito por Abarca y Flores (2007) de un estadounidense de 39 años con discastrosis con una contractura muscular dolorosa, el cual es privado de libertad a su ingreso en Costa Rica ya que su médico le prescribe cannabis para el alivio del dolor, para controlar las náuseas y el vómito y para estimular su apetito. Es de esperar que si hay un futuro para la marihuana en la medicina y es posible que se convierta en un potente analgésico más eficaz que la morfina, es, por esta razón, que, actualmente, existen en el mercado diversos medicamentos derivados de los Cannabinoides.

En el trabajo realizado por Ramírez y Fornaguera (2017), se realizó una estandarización de inmunohistoquímica ampliamente en ratones, la cual consta de dos etapas, donde se identifica microglia del sistema nervioso central en ratas de la cepa Wistar. En la primera parte se identificó en 6 ratas utilizando un anticuerpo primario y en la segunda parte se emplean 2 ratas con el fin de evidenciar cambios en la morfología de la microglia. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas que se han implicado con microglia está la enfermedad de Parkinson, de tal

forma que la estimulación del sistema inmunológico resulta útil para estudiar la activación de la microglia.

Cabe agregar que de acuerdo con lo establecido por Wesseling, et al (2013) en su estudio se realiza un examen sobre los trastornos neurodegenerativos entre los ancianos, con el objetivo de evaluar la viabilidad de la detección de la enfermedad de Parkinson dentro del sistema de salud pública de Costa Rica. El método utilizado fue un cuestionario de dos síntomas como el temblor en reposo y equilibrio y la segunda prueba fue de dibujo en espiral para su evaluación motora. Por último, la CCSS aspira por abordar las enfermedades neurodegenerativas a través de un programa como lo recomienda la OMS.

Se comprueba que el cannabis es una sustancia natural utilizada desde la antigüedad para diferentes necesidades, que a pesar de ser un compuesto ilegal en la mayoría de los países no deja de ser importante en la medicina. Por otra parte la enfermedad del Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y difícil de tratar, donde la calidad de vida de los pacientes muchas veces se ve afectada, es, por esta razón, que la eficacia de una terapia cannabinoide es de vital importancia para así lograr que muchos pacientes recuperen su equilibrio y movilidad de brazos y piernas. Las terapias sintéticas ayudan a desarrollar compuestos que cumplan con los requisitos reglamentarios y así lograr que sean prescritos por los médicos para aquellas personas que los necesiten para su diario vivir.

CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL

En el siguiente espacio se presentan las definiciones más importantes, la historia, síntomas, diagnóstico y epidemiología de la enfermedad de Parkinson, así como la terapia farmacológica actual de la enfermedad y el nuevo tratamiento con la utilización del cannabis, su eficacia, seguridad y problemas relacionados con la legalización de éste para lograr el entendimiento de la presente revisión bibliográfica.

Enfermedad de Parkinson

A continuación, se describe y se explica la historia de la enfermedad de Parkinson, su definición principal, hallazgos clínicos importantes, su epidemiología, algunos factores de riesgo, así como la progresión de la enfermedad y todo lo que esto conlleva, su diagnóstico tomando en cuenta sus síntomas y por último su evolución.

Historia

A la enfermedad de Parkinson se le conoce como una enfermedad neurodegenerativa que avanza con el pasar de los años, se descubrió desde hace mucho tiempo y se ha ido detallando y descubriendo por varios médicos.

Chana (2010) expone que el médico inglés James Parkinson en 1817 describió la parálisis agitante o temblorosa, donde se presentan seis casos caracterizados por temblor, marcha con

propulsión y lentitud de los movimientos, sin embargo, fue Charcot quien descubrió todo lo relatado por James Parkinson y demostró que el cuadro no era producido por parálisis y que no todos los pacientes presentaban temblor, detallando como síntomas principales la bradicinesia y la rigidez y fue en ese momento cuando se le dio el nombre de Enfermedad de Parkinson para así honrar la memoria de James quien lo descubrió por primera vez.

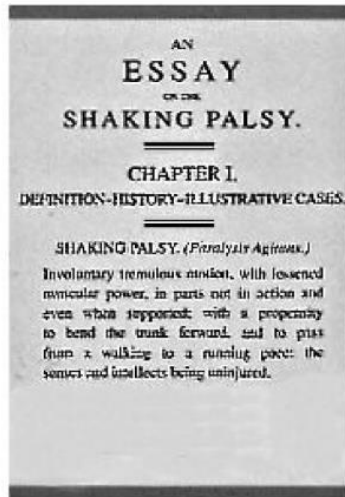
Estos síndromes se identifican con el nombre de James Parkinson, médico y paleontólogo británico (1755-1824), quien ejerció su profesión médica en Hoxton-Square, Shoreditch, Londres. Parkinson se conoce, actualmente, por sus estudios originales. El original ensayo descrito por James sobre el análisis agitante en 1817 abarca alrededor de veinte páginas que comprenden seis historias detalladas de casos de la enfermedad. (Ebnezar 2010)

Figura I. James Parkinson



Nota: Imagen tomada de Ebnezar (2010)

Figura II. Portada del ensayo sobre parálisis agitante



Nota: Imagen tomada de Ebnezar (2010)

Según Ebnezar (2010), Parkinson afirmaba en su prefacio que

La enfermedad es de larga duración: Para conectar, por lo tanto, los síntomas que se presentan en etapas posteriores son aquellos que marcan su comienzo, es necesaria una observación continua del mismo caso, o al menos una historia correcta de sus síntomas, incluso a los largo de varios años.

El trabajo de James Parkinson titulado Parálisis Agitante se basó en una profunda observación de los pacientes, desarrollando una historia clínica para cada uno, Parkinson escribe:

Los primeros avances de esta enfermedad son tan leves e imperceptibles, y su progreso tan extremadamente lento, que muy rara vez sucede que el paciente pueda formarse una idea sobre el periodo preciso de su comienzo. Los primeros síntomas percibidos son una leve sensación de debilidad, con una tendencia al temblor de cierta parte en particular; en ocasiones en la cabeza, pero más comúnmente en una de las manos y brazos. (Ebnezar, 2010)

Ebnezar (2010) afirma que la descripción clínica de los casos estudiados por James se refieren principalmente al concepto actual de enfermedad idiopática, solo uno de los casos podría referirse a una atrofia multisistémicas. Aproximadamente, en los últimos 150 años se ha logrado acumular una enorme cantidad de conocimientos, tanto clínicos como científicos para comprender dicha enfermedad.

La bradicinesia, rigidez y temblor de reposo caracteriza a una gran cantidad de enfermedades, por lo que se ha denominado como síndrome parkinsoniano o parkinsonismos y que ésta se debe a una disfunción de la vía nigroestriada. Dentro de este síndrome se incluye la enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI), parkinsonismos secundarios y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central ya sean esporádicos o hereditarios. Cerca del 80% corresponde clínicamente a una enfermedad Parkinson Idiopática la cual es clínicamente y anatopatológicamente específica. (Chana, 2010)

Definición

Según Chana (2010) la enfermedad de Parkinson Idiopática es una enfermedad neurodegenerativa progresiva sin causa definida, se caracteriza por una pérdida de neuronas

pigmentadas y gliosis, principalmente, de la sustancia negra y por la presencia de inclusiones citoplasmáticas en las neuronas en degeneración llamados cuerpos de Lewy, sin embargo, la presencia de estos no es específica de la enfermedad, ya que también, se observa en otras patológicas como Alzheimer, la panencefalitis esclerosante subaguda y la degeneración cerebral con acumulación de hierro tipo I.

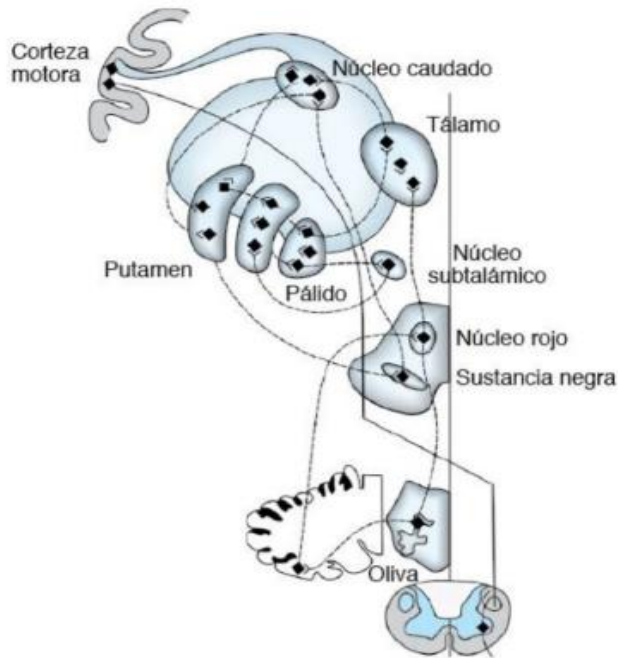
En dicha enfermedad afecta principalmente es aspecto motor de los paciente, sin embargo, también involucra alteraciones cognitivas, psiquiátricas, del sueño, oculomotoras, de la voz, de la deglución, autonómicas, entre otras. (Chana, 2010)

Hallazgos clínicos

Existen diferencias en relación con los síndromes de Parkinson, ya que estos se caracterizan por diferentes trastornos del movimiento, los cuales comprometen la fisiopatología de los ganglios basales. El sistema extrapiramidal (ganglios basales) consta de un cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), de un núcleo lenticular (putamen y globo pálido), de un cuerpo de Luys (núcleo subtalamico) y de la sustancia negra y núcleo rojo. (Ebnezar 2010)

Todas estas estructuras están inmensamente conectadas entre sí, al igual que el tálamo, la corteza cerebral y el mesencéfalo, por medio de fibras ascendentes y descendentes. Las disfunciones de este sistema extrapiramidal pueden ser por un síndrome rígido-acinético o por un síndrome hipotónico-hipocinético. En el primer caso lo que causa es una reducción de los movimientos espontáneos, un incremento del tono muscular y movimientos involuntarios; en el segundo caso se causan movimientos arrítmicos involuntarios y reducción del tono muscular. (Ebnezar 2010)

Figura III. Conexiones extrapiramidales



Nota: Imagen tomada de Ebnezar (2010)

Epidemiología

Es evidente que la epidemiología de la enfermedad tiene valores altos, donde su prevalencia aumenta con el pasar de los años, todo este espacio se basa en Chana (2010), autor que estudia la enfermedad de Parkinson desde diferentes perspectivas:

Desde el punto de vista de los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Parkinson solo es superada por la enfermedad de Alzheimer, por lo que ésta constituye el segundo trastorno neurodegenerativo con más frecuencia y es la primera causa de consulta en los centros

especializados en trastornos del movimiento. Diversos estudios, han ampliado el espectro de manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad de Parkinson Idiopática.

Los estudios epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson Idiopática tienen dificultades a nivel metodológico ya que el diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente y en hallazgos que se encuentren del examen físico, sin que exista un marcador biológico válido. Aproximadamente, entre un 5% a 20% de los casos estudiados son erróneamente clasificados como EPI, los principales errores diagnosticados son temblor esencial o cuadros atípicos.

La prevalencia e incidencia muestran una variación geográfica, la incidencia, considerado como el mejor indicador en las enfermedades crónicas, varía entre 8.6 y 19 por 100.000 habitantes al año. Su prevalencia es mayor, la mayoría de los estudios cita una tasa alrededor de 100-200 por cada 100.000 habitantes. Países como Australia, Corea y Singapur han mostrado incidencias comparables con las reportadas en los países occidentales. Por el contrario en África se han reportado tasas menores.

En Chile la prevalencia fue estimada en 190 casos por cada 100.000 habitantes, por medio de un estudio epidemiológico de enfermedades neurológicas con metodología puerta a puerta, llegando hasta el 1% en la población mayor de 65 años, existe una gran diferencia etaria de las poblaciones, ya que la prevalencia de la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad. Las proyecciones sugieren un aumento de esta prevalencia, debido en gran parte al aumento de la expectativa de vida de la población.

Se estimó que en países muy poblados, el número de pacientes con EPI es cerca de 4.5 millones en 2005 y que dicha cifra se duplicará para el 2030. La Organización Mundial de la Salud estima un incremento de la prevalencia de la enfermedad por el proceso natural de envejecimiento de la población en general. La mayor incidencia se encuentra entre los 60 y 69 años, las personas

que padecen de dicha enfermedad que son menores de 40 años no son frecuentes y representan menos de un 5% del total.

La expectativa respecto de la enfermedad es que entre 1% y 2% de la población mayor de 65 años presente EPI, llegando hasta el 5% en los mayores de 85 años. La incidencia de EPI parece ser mayor en hombres, entre 1.5 y 2 veces más que la reportada en mujeres. Todo esto es especialmente evidente entre los occidentales, ya que los estudios realizados en toda la población oriental han fallado en replicar dicha diferencia. El riesgo de mortalidad varía en distintas series, desde un aumento superior a tres veces por sobre la población control en la pre-levodopa hasta mortalidad comparable a la población control en los años posteriores.

Un estudio reciente realizado con una muestra de 238 pacientes seguidos por un largo periodo demostró mortalidad cercana a los controles hasta los 10 años de evolución de la enfermedad y aumento de la misma hasta 1.3 veces en aquellos con más de 20 años de evolución. La mortalidad reportada fue mayor en hombres y que la enfermedad les inició a una edad muy temprana o muy tardía.

Factores de riesgo

Dentro de los factores modificables de riesgo para la enfermedad de Parkinson se encuentran aquellos genéticos y ambientales, a pesar de que su causa es desconocida. Chana (2010) describe estos factores de la siguiente manera:

Genéticos.

Los familiares de pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática presentan 3 y 4 veces más de riesgo de padecer la enfermedad. Diversas alteraciones genéticas, tanto dominantes como recesivas se han asociado con la enfermedad, no obstante, solo entre el 5% y 10% de los casos de

EPI son de origen monogénico, siendo la gran mayoría de los casos esporádicos. Se cree que el gen que causa con mayor frecuencia la EPI sea el LRRK2, seguido por el gen de la parkina y otros. Existen cerca de 15 mutaciones de diferentes genes que se asocian con la EPI.

Ambientales.

Pesticidas.

Se cree que la exposición a pesticidas aumenta el riesgo de Enfermedad de Parkinson Idiopática, diversos trabajos lo han demostrado. Hancock et al reportaron un riesgo de 1.6 veces mayor de haber estado en contacto con pesticidas respecto de sus familiares sin la enfermedad. Principalmente, la exposición con organoclorados y organofosforados.

Tabaco.

Se ha demostrado con numerosos estudios que el consumo de cigarrillo reduce el riesgo de presentar EPI, dicha relación es dependiente de la cantidad de cigarrillos consumidos, la duración del hábito tabáquico y que decae progresivamente tras la suspensión de éste. Las personas que alguna vez han fumado presentan un riesgo relativo de 0.78 y los fumadores actuales un riesgo de 0.23 de desarrollar la enfermedad respecto de la población no fumadora.

Ingesta de café.

El consumo de café, produce un menor riesgo de presentar la Enfermedad de Parkinson, principalmente, aquellas que consumen dos o más tazas de café diarias. Un riesgo de 0.68 y 0.75 de presentar EPI, aunque los datos varían de acuerdo con el estudio. Por el contrario el uso de

productos descafeinados no presenta una asociación igual, mientras que los datos sobre el consumo de té son menos concluyentes al respecto.

Progresión de la enfermedad

Como toda enfermedad, ésta tiene progresiones con el pasar del tiempo, los pacientes que la padecen van empeorando y más si se trata de personas de la tercera edad, la enfermedad presenta complicaciones, tanto motoras como no motoras, tal y como lo expresa Chana (2010) en su estudio:

Complicaciones motoras: dichas complicaciones de deterioración se relacionan tras varios años de tratamiento con terapia dopaminérgica. Varios estudios revelan prevalencia entre el 40% y 60% de complicaciones a los cinco años de tratamiento, por otra parte los estudios comunitarios rebajan dichos valores cerca de un 30%. Un estudio realizado a 120 pacientes con una media de 8 años de padecimiento demostró un deterioro de fin de dosis en 52% de los pacientes y un 47% para discinesias, mientras que el 39% presenta ambas complicaciones.

Complicaciones no motoras: dentro de las complicaciones no motoras para la Enfermedad de Parkinson están los trastornos cognitivos, alteraciones afectivas, alucinaciones y psicosis, trastorno del control de impulsos, trastornos del sueño, manifestaciones autonómicas, trastornos sensitivos y alteraciones del olfato. Cerca del 90% de los pacientes presenta estas manifestaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Fisiopatología

La Fisiopatología se encarga de estudiar todos los procesos patológicos, físicos y químicos de la enfermedad de Parkinson, las neuronas y sus daños, así como los niveles de dopamina de los

pacientes, es, por esta razón, que Chana (2010) realiza varias teorías sobre esto, lo cual se describe a continuación

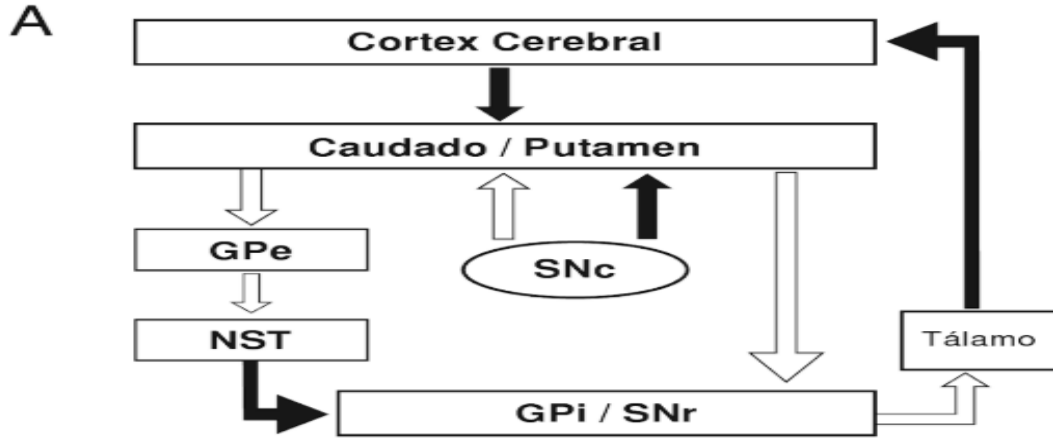
Existen varias teorías sobre la EPI, como la apoptosis o muerte neuronal programada, también teorías sobre el estrés oxidativo y alteraciones del funcionamiento mitocondrial, la citotoxicidad del calcio, déficit de factores de crecimiento neural, entre otras. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido suficiente para explicar la muerte neuronal que se produce en la enfermedad de Parkinson. El estudio genético ha ayudado a conocer la base fisiopatológica de ésta.

El metabolismo de las proteínas ubiquitina y alfa sinucleína, que al agregarse de manera anormal forman los cuerpos de Lewy, son los hallazgos característicos en la histopatología de la EPI. Se observa un progresivo declinar de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada y una consecuente disminución de los niveles de dopamina. Una vez que esta disminución de los niveles de dopamina alcanza un nivel crítico, cerca del 80% de la muerte neuronal se hace evidente los síntomas clínicos de la EPI.

En el modelo normal del circuito motor de los ganglios de la base, la dopamina tiene una acción dual al estimular las neuronas GABA/Sustancia P (vía directa) e inhibir las neuronas GABA/enkefalina (vía indirecta), manteniendo así un balance entre la vía que estimula el movimiento y la vía que inhibe el movimiento.

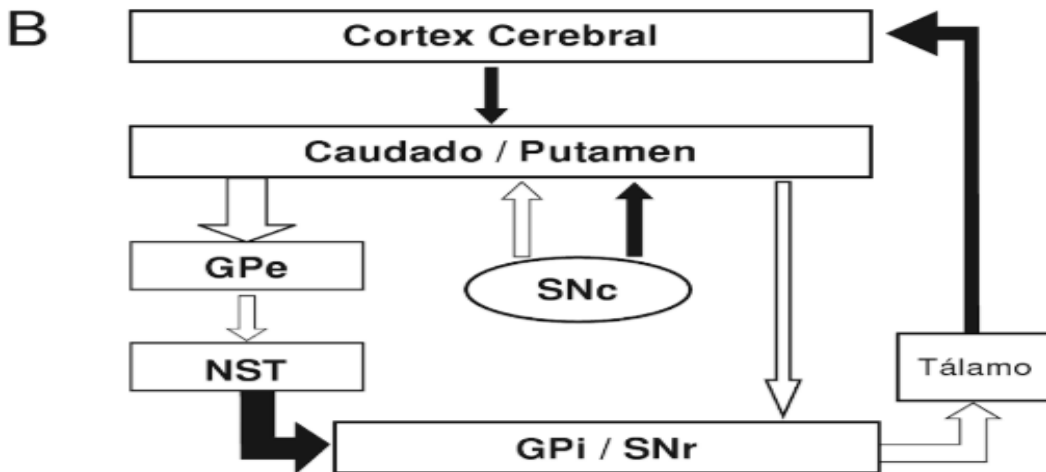
Por otro lado, el modelo hipocinético, el déficit de dopamina determinaría en la vía indirecta una desinhibición del núcleo subtalámico y en la vía directa una desinhibición del globo pálido interno. Ello daría como resultado una inhibición de la actividad eferente del tálamo a la corteza motora, que disminuiría su excitabilidad explicando así parcialmente la fisiopatología y fenomenología clínica del parkinsonismo.

Figura IV. Esquema funcional de los ganglios de la base situación normal



Nota: Imagen tomada de Chana (2010)

Figura V. Esquema del Parkinsonismo, flechas negras vías estimulantes y en blanco inhibitorias



Nota: Imagen tomada de Chana (2010)

Diagnóstico

La capacidad motora del paciente es la que se ve afectada en la Enfermedad de Parkinson, sin embargo, ésta es más complicada y afecta aspectos, tanto cognitivos como autonómicos. Los primeros síntomas son la pérdida de la capacidad de olfacción, cambio de la personalidad, depresión, fatiga, astenia, dolores musculares generalizados y localizados. (Chana 2010)

Su diagnóstico clínico se basa en la existencia de signos como bradicinesia, temblor y rigidez. La alteración de los reflejos posturales habitualmente no resulta de utilidad en el diagnóstico inicial, ya que su aparición es más tardía. (Chana 2010)

La bradicinesia se define como una lentitud en el inicio, realización o finalización de los movimientos voluntarios, especialmente en aquellos movimientos repetitivos o alternantes de las extremidades, se va observando una progresiva reducción de la velocidad y amplitud de los movimientos. Dentro de la bradicinesia se pueden distinguir tres componentes, la bradicinesia como tal, la acinesia, el retardo inicial y la hipocinesia. (Chana 2010)

El enlentecimiento de la velocidad del movimiento se refiere a la bradicinesia como tal, la acinesia como la pobreza de los movimientos espontáneos como la falta de expresión facial o en los movimientos asociados como la disminución del braceo al caminar. El retardo en la iniciación de los movimientos o en el cambio entre dos movimientos fluidos y la hipocinesia que se refiere a una disminución de la amplitud del movimiento. (Chana 2010)

La bradicinesia se evidencia en las tareas motoras que requieren mayor destreza y movimientos secuenciales, en la actividad diaria se ve la disminución de la marcha dándose a

pequeños pasos, dificultad para abotonarse la ropa y en el empequeñecimiento de la letra en forma progresiva. (Chana 2010)

Según Chana (2010) dentro de los principales síntomas bradicinéticos en la enfermedad del Parkinson se encuentran:

- Disminución de la velocidad de movimientos
- Aumento de la latencia de inicio de movimientos voluntarios
- Fatigabilidad en movimientos repetitivos
- Disminución de la amplitud de los movimientos
- Sacadas hipométricas y descompuestas
- Hipofonía
- Micrografía
- Sialorrea
- Disminución del parpadeo
- Hipomimia
- Marcha a pasos cortos
- Congelamiento de la marcha

Los pacientes llegan a presentar dificultad para levantarse conforme avanza la enfermedad, además de tener congelamiento en la marcha y mayor compromiso a nivel axial, es decir, postura en flexión y alteración del equilibrio. Además la bradicinesia se correlaciona con el compromiso de la vía dopaminérgica nigroestriada. (Chana 2010)

El temblor que se presenta en la Enfermedad de Parkinson es de reposo, éste se detecta cuando los músculos no se activan voluntariamente. Por lo general, compromete las extremidades

superiores distales con un movimiento de oposición alternante del pulgar y el índice, dando una apariencia de cuenta monedas. En etapas más avanzadas puede llegar a comprometer la cara, los labios y la mandíbula. (Chana 2010)

La EPI puede iniciarse con un cuadro de temblor de reposo como un síntoma único y con el pasar del tiempo se le va agregando síntomas conforme evolucione la enfermedad. La presencia de temblor evoluciona en 9 de cada 10 pacientes. Existen tres tipos de temblor, el tipo I es el temblor de reposo y postural con la misma frecuencia, el tipo II es el temblor de reposo y postural/cinético pero con diferente frecuencia y el tipo III es el temblor postural/cinético y temblor de reposo mono sintomático. Es importante destacar que la ausencia de temblor no descarta el diagnóstico de EPI. (Chana 2010)

La rigidez se define como la resistencia que opone un segmento corporal para movilizarse, en la Enfermedad de Parkinson puede presentarse en forma de rueda dentada, lo que significa que hay breves episodios de resistencia y otros de relajación. En tubo de plomo, también, se puede presentar, o sea, es una resistencia más persistente y donde su intensidad se mantiene constante para todo tipo de movimiento, tanto en flexión como en extensión. Se presenta en un 89-99% de los pacientes durante la primera evaluación. (Chana 2010)

La alteración de los reflejos posturales es uno de los síntomas más incapacitantes en pacientes con EPI, ya que predispone a caídas y es causa de la pérdida de la capacidad para velar por sí mismos. Es un signo esencial para la Enfermedad de Parkinson, sin embargo, en las etapas iniciales se manifiesta solo en forma de una ligera desestabilización ante la prueba del empujón. En este momento tiene una buena respuesta a la terapia y se hace más evidente con la evolución de los años, junto a la aparición de otros síntomas. (Chana 2010)

La presencia precoz de la evolución de inestabilidad postural es causante de sospechas de diagnóstico alternativo a la EPI, como la Parálisis Supranuclear Progresiva. La evaluación clínica se ha intentado objetivar mediante escalas de valoración, en 1987, se publicó la escala para la evaluación de dicha enfermedad, la cual es universal y es la principal herramienta validada para la objetivación clínica de la EPI. (Chana 2010)

Ante una enfermedad así, es importante saber cuáles son los principales síntomas que se muestran en las personas para así lograr dar un diagnóstico temprano, es por esto que algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, según Chana (2010) son:

Síntomas no motores asociados a la Enfermedad de Parkinson

1. Alteraciones cognitivas

- Visuespaciales
- Funciones ejecutivas
- Fluencia verbal
- Aprendizaje/memoria
- Demencia (etapas avanzadas)

2. Alteraciones psiquiátricas

- Depresión
- Ansiedad
- Psicosis
- Alteraciones conductuales y del control de impulsos

3. Alteraciones del sueño

- Trastornos conductual del sueño REM
- Reducción fase sueño lento

- Despertares frecuentes
4. Alteraciones oculomotilidad
 - Disminución de movimientos sacádicos voluntarios
 - Fenómeno de rueda dentada en mirada seguimiento
 - Disminución nistagmus opto cinético
 - Dificultad convergencia y mirada vertical hacia arriba
 5. Alteraciones de la voz y deglución
 - Disprosodia
 - Hipofonía
 - Disfagia (etapas avanzadas)
 6. Alteraciones autonómicas
 - Constipación
 - Sintomas urinarios
 - Incontinencia urinaria
 - Singulto
 - Hiperhidrosis
 - Hipotensión ortostática
 7. Alteraciones sensitivas y dolor
 8. Alteraciones dermatológicas
 - Dermatitis seborreica
 9. Alteraciones olfatorias
 - Hiposmia/Anosmia
 10. Pérdida de peso y disminución masa ósea
 11. Fatiga

12. Alteraciones respiratorias

- Patrón restrictivo en la espirometría
- Alteraciones funcionales de la vía aérea superior

Por otro lado, según Ebnezar (2010) el diagnóstico de la enfermedad se basa en la triada clásica, que son la bradicinesia, temblor de reposo y rigidez. Los reflejos posturales habitualmente no resultan de utilidad en el diagnóstico inicial ya que son de aparición tardía y puede asociarse a parkinsonismos secundarios. Por otra parte los criterios basados en la combinación de hallazgos clínicos aumentan la especificidad del diagnóstico, sin embargo, la certeza del diagnóstico no se logra hasta la confirmación anatomopatológica.

Con la utilización de diferentes criterios clínicos estandarizados se espera alcanzar un valor predictivo positivo alrededor del 90%, con una sensibilidad de entre el 67-90% por neurólogos generales, mientras que un valor predictivo positivo del 98% y sensibilidad del 90% si el diagnóstico se realiza por neurólogos expertos en trastornos del movimiento. Los criterios más reconocidos son los propuestos por el Banco de Cerebros de Londres, los cuales se basan en observaciones y correlaciones clínico-patológicas de un gran número de casos estudiados.

Para un diagnóstico exacto se deben de distinguir tres pasos, el primero es establecer criterios para el diagnóstico del síndrome parkinsoniano, el segundo se basa en considerar criterios que excluyen el diagnóstico, es decir, que hacen sospechar de posibles diagnósticos alternativos y el tercero es analizar los criterios que apoyan el diagnóstico de EPI, los cuales hacen mucho más probable y correcto el posible diagnóstico.

Ebnezar (2010), se basa en criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson Idiopática,

-Primer criterio: establecer el diagnóstico de síndrome parkinsoniano

- ✓ Bradicinesia

Al menos uno de los siguientes puntos:

- ✓ Rigidez muscular
- ✓ Temblor de reposo
- ✓ Inestabilidad postural

-Segundo criterio: criterios de exclusión para la Enfermedad de Parkinson, la presencia de cualquiera de ellos excluye el diagnóstico:

- ✓ Historia de accidentes vasculares a repetición
- ✓ Historia de traumas de cráneo
- ✓ Historia de encefalitis
- ✓ Crisis oculogiras
- ✓ Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- ✓ Más de un paciente con parkinsonismo en la familia
- ✓ Remisión sustancial espontánea
- ✓ Cuadro unilateral estricto por más de tres años
- ✓ Parálisis Supranuclear de la mirada
- ✓ Signos cerebelosos
- ✓ Presencia de un tumor cerebral
- ✓ Sin respuesta a dosis altas de levodopa descartando alteraciones de la absorción

-Tercer criterio: criterios positivos que soportan en forma prospectiva el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, la presencia de al menos tres de ellos establece un diagnóstico definitivo:

- ✓ Inicio unilateral
- ✓ Temblor de reposo presente
- ✓ Enfermedad progresiva
- ✓ Persistencia de asimetría afectando más el lado donde inició la enfermedad
- ✓ Buena respuesta a la levodopa (70-100%)
- ✓ Respuesta a la levodopa por cinco años o mas
- ✓ Curso clínico de diez años o mas

Evolución

La enfermedad de Parkinson es un trastorno que se produce en la adultez, suele ser entre los 50 y 60 años, produciendo una progresión durante los 10 a 20 años siguientes, sin embargo, este grado es variable entre un paciente y otro. La mortalidad de los pacientes se asocia a los factores de riesgo más importantes como la gravedad de los signos motores y la presencia de demencia. Los síntomas motores de la EPI aparecen cuando más del 80% de las neuronas dopaminérgicas se han perdido. (Chana 2010)

La destrucción neuronal en dicha enfermedad es asimétrica, por lo que primero se ve afectada una extremidad y luego se expande sobre ese mismo hemicuerpo y luego se bilateriza en una lenta progresión. El temblor de reposo es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad y ocurre en un 70% de los casos, sin embargo, también se da la pérdida de la capacidad

de olfacción, cambio de personalidad, fatiga, dolores musculares generalizados o localizados, entre otros. (Chana 2010)

Hoehn y Yahr (2013) presentaron la evolución de la Enfermedad de Parkinson en cinco niveles de afección o estadios, los cuales se presenta en la siguiente tabla,

Tabla. Evolución de la Enfermedad

Estadio 1	Signos y síntomas de un solo lado Síntomas leves, modestos no Incapacitantes Presencia de temblor en alguna extremidad Se observan cambios en la postura, la expresión facial y la marcha
Estadio 2	Síntomas bilaterales Mínima discapacidad La marcha y postura están afectadas
Estadio 3	Significante enlentecimiento de los movimientos corporales Dificultad para mantener el equilibrio, tanto de pie como para nadar Disfunción generalizada, moderada a severa
Estadio 4	Síntomas severos Todavía puede andar cierto recorrido Rigidez y bradicinesia

	<p>No puede vivir solo</p> <p>El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores</p>
Estadio 5	<p>Estadio caquético</p> <p>Invalidez total</p> <p>No puede andar ni mantenerse de pie</p> <p>Requiere cuidados de enfermera</p>

Nota: Tabla tomada de Hoehn, M., y Yahr, M. (2013)

Por otra parte, Dávila, Rubí, y Mateo (2008) presentan 3 diferentes niveles para categorizar la Enfermedad de Parkinson, los cuales se caracterizan por un progresivo empeoramiento:

1-Enfermedad leve:

En este estadio solo se muestra una ligera disminución del braceo, ligera rigidez y leve temblor. La incapacidad es nula o mínima. El paciente realiza sin ayuda todas las actividades de vida diaria y le cuesta un poco de trabajo cortar filetes duros, abotonarse el primer botón de la camisa, levantarse de un sillón muy bajo, girar con rapidez en la cama, etc. Sigue llevando a cabo sus obligaciones laborales y sociales.

2-Enfermedad moderada o fase de estado:

La progresión de la Enfermedad de Parkinson comienza a impedir que el enfermo lleve a cabo su actividad socio laboral y familiar. Al paciente puede costarle mucho trabajo realizar ciertas Actividades de la Vida Diaria, para las que ya precisa ocasionalmente ayuda: abotonarse, introducir el brazo en la manga en la chaqueta, entrar y salir de la bañera, afeitarse, cortar la carne, levantarse

de la cama y de un sillón bajo. La rigidez y bradicinesia son marcadas, el temblor puede ser manifiesto, el paciente camina arrastrando la pierna, no bracea, el codo se coloca en flexión y la mano comienza a adoptar una postura en tienda de campaña. El síndrome se ha hecho bilateral, aunque es asimétrico y hay rigidez axial. Los reflejos posturales están todavía conservados y no hay episodios de congelación de la marcha.

3-Enfermedad avanzada

Después de varios años (entre 5 y 10) de una gran eficacia del tratamiento, la mayoría de pacientes vuelve a empeorar. Entran en una nueva fase de la enfermedad, en la que aparecen una serie de cambios que obligan a hacer importantes modificaciones en el tratamiento. Las complicaciones más importantes a largo plazo son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y las alteraciones del comportamiento. A estos periodos con empeoramiento de los síntomas parkinsonianos se les llama periodos off’.

Terapia Farmacológica

A pesar de que la ciencia avanza día con día, el tratamiento para la enfermedad de Parkinson aún no es del todo eficaz, ya que éste trata solamente los síntomas al ser un padecimiento sin cura y progresiva que afecta cada vez a más personas, en el trabajo publicado por Weiner, Shulman y Lang (2001) se manifiesta que en los últimos treinta años han existido progresos importantes para el tratamiento de la enfermedad, el cual alivia los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes.

De acuerdo con Weiner, Shulman y Lang (2001) el primer estadio de un tratamiento debe ser establecer un diagnóstico preciso, lo cual es muy difícil en esta enfermedad y más cuando es el

inicio de ésta. Se considera útil consultar a un neurólogo experto en trastornos del movimiento, el cual tiene la experiencia en el diagnóstico de la enfermedad y en su correcto tratamiento. Se cree que la participación de los pacientes en estudios de investigación para así programar los medicamentos adecuados para cada paciente.

Los pacientes al participar en estos estudios de investigación se ven beneficiados, ya que son programas que estudian los fármacos, al ser ensayos de investigación clínica, también, se prueban nuevos fármacos para los pacientes, los cuales son diseñados o controlados por médicos y profesionales de la estadística, todos los pacientes que participan en estos ensayos evolucionan mucho mejor que aquellos que no participan.

De acuerdo con Micheli (2006),

El tratamiento racional de la enfermedad de Parkinson en la era moderna comienza con la observación de Carlsson en 1957, sobre el efecto inhibitorio de la reserpina sobre la actividad motora en conejos, la cual se podía revertir con la dopamina. El efecto de este hallazgo se potenció con la confirmación de que la concentración de dopamina se hallaba reducida en ciertos ganglios basales en pacientes con EP.

Como consecuencia lógica de estos hallazgos, en 1961, Birkmayer y Hornykiewicz administraron por primera vez L-dopa a pacientes parkinsonianos. Los efectos beneficiosos luego de la administración intravenosa de dosis altas de fármaco fueron tan espectaculares que algunos médicos que observaron las filmaciones de los pacientes pensaron que los resultados eran demasiado buenos para ser ciertos y mostraron cierto recelo en aceptar la evidencia que se les mostraba.

Se eligió administrar L-dopa en lugar de dopamina, porque esta última no atraviesa la barrera hematoencefálica mientras que la L-dopa sí lo hace. Por primera vez una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central tenía su correlato anatomopatológico y bioquímico y lo que resultaba más increíble era la terapia de reposición con el neurotransmisor en déficit parecía revertir por completo la sintomatología y producir la curación de la enfermedad.

Con el pasar de los años se han desarrollado nuevas terapias, que incluyen la introducción de agonistas Dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B), formulaciones de levodopa e inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa. La terapia se basa en buscar medicamentos capaces de enlentecer o detener la progresión de la muerte celular en la sustancia negra.

De acuerdo con Chana (2010) existen diferentes fármacos que se pueden utilizar para disminuir los síntomas de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, estos solamente tratan aquello que causa la enfermedad y no detienen el avance de ésta y es por esto que hay muchos profesionales en el área de salud investigando para lograr encontrar alguna terapia farmacológica que detenga la enfermedad como tal.

Actualmente existe una gran variedad de fármacos para tratar la enfermedad, en lo expuesto por Chana (2010) los primeros medicamentos en utilizarse fueron los anticolinérgicos ya que estos impedían que la acetilcolina funcionara y de esta manera disminuir los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, estos provocaban efectos secundarios como problemas en la memoria y sequedad de boca, estas razones ayudan a que en la actualidad casi no se utilicen.

Los fármacos pueden encontrarse en dos presentaciones, con el nombre del principio activo o con el nombre de una patente dado por el laboratorio fabricante, es, por esta razón, que Chana (2010) los cataloga como nombre genérico aquellos con la sustancia del cual está hecho el

medicamento y como nombre comercial que es con el que se vende y el que el médico le dirá, por lo general, para adquirirlo en una farmacia.

Algunos de los medicamentos tipo anticolinérgicos son Biperideno y Trihexifenidilo, cada uno de estos presentan nombres comerciales, del primero es Akineton y del segundo son Tonaril y Temvatil.

Por otro lado, está la Levodopa la cual es el tratamiento más potente que existe para la enfermedad de Parkinson hasta el momento, la función de éste es aumentar la dopamina del cerebro, la cual se encuentra disminuida en estos pacientes. La velocidad de cada fármaco varía, es, por esta razón, que se debe de consultar con el médico de control para aclarar las dudas y determinar el mejor tratamiento para cada paciente y así lograr por mayor tiempo un efecto positivo.

Tabla II. Fármacos de Levodopa

Nombre genérico	Nombre comercial
Levodopa Benserazida	Prolopa
	Prolopa HBS
	Prolopa Dispersable
	Melitase
Levodopa Carbidopa	Sinemet CR
	Saniter
	Protones
	Levofamil
	Grifoparkin

Nota: Datos tomados de Chana (2010)

De acuerdo con Chana (2010) existen otros medicamentos que ayudan a mantener un efecto positivo de la Levodopa por mayor tiempo, algunos de ellos son:

Tabla III: Fármacos que ayudan a la Levodopa

Nombre genérico	Nombre comercial
Tolcapone	Tasmar
Entacapone	Comtam
Entacapone-Carbidopa-levodopa	Stalevo

Nota: Datos tomados de Chana (2010)

Las investigaciones continúan día a día sobre la enfermedad y gracias a eso se descubren nuevos fármacos que imitan la función de la dopamina, lo cual ayuda a disminuir el avance de esta enfermedad y, por ende, harían más lenta la presencia de complicaciones, Chana (2010) los presenta de la siguiente manera:

Tabla IV. Fármacos que imitan la función de la dopamina

Nombre genérico	Nombre comercial
Bromocriptina	Umprel
	Parlodel
	Prigost

	Criten
	Kriptonal
Pergolide	Celance
Ropirinole	Requip
Pramipexol	Sifrol
Cabergolina	Cabaser

Nota: Datos tomados de Chana (2010)

Según Tarsy (2014) el objetivo del tratamiento farmacológico es lograr mantener la autonomía e independencia del paciente, controlando los síntomas, No se puede definir cuál es el mejor fármaco para iniciar el tratamiento ni mucho menos el momento exacto para hacerlo, estas decisiones deben de tomarse de forma individualizada y se toma en cuenta la gravedad de los síntomas, afectación de la mano dominante, presencia de bradicinesia y trastornos de la marcha, interferencia de los síntomas con la vida laboral, riesgo y complicaciones del paciente.

Levodopa

Este fármaco es el más eficaz para controlar los síntomas motores, por lo general, se utiliza en monoterapia en las etapas iniciales de la enfermedad, sin embargo, por la frecuencia de complicaciones motoras se reserva para pacientes mayores de 60 años. Como ya se mencionó anteriormente éste puede asociarse con otros fármacos para tener una mejor respuesta para el paciente y esta asociación se utiliza en aproximadamente de 5 a 7 años del tratamiento. (Ferreira 2013)

De acuerdo con Tarsy (2014) este medicamento se absorbe en el tracto gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefalica, sin embargo, las preparaciones más actuales contienen un inhibidor de la decarboxilasa que permite no atravesar la barrera hematoencefalica y de esta manera actuar sobre la levodopa extracerebral. Lo cual permite disminuir los efectos secundarios de dicho fármaco y así tener que administrar una menor dosis, la cual debe de ser individualizada y, por lo general, debe de irse aumentando progresivamente.

Agonistas Dopaminérgicos

Estos se clasifican en derivados ergóticos y derivados noergóticos, todos estos son útiles en monoterapia en estadios tempranos de la enfermedad o asociados con levodopa, estos tienen menos riesgo de presentar complicaciones motoras. Se ha observado que los fármacos de mayor eficacia son la rotigotina, piribedil, ropinirol, Pramipexol, Pergolide y dihidroergocriptina, aunque aún no existen evidencias para determinar cuál es el más eficaz retrasando las complicaciones motoras. (Ferreria, 2013)

Inhibidores de la monoaminoxidasa–B (IMAO-B)

Los principales medicamentos de esta categoría son la Selegilina y la Rasagilina, los cuales presentan una leve mejoría de los síntomas en etapas iniciales al utilizarse como monoterapia. Un dato importante sobre la Selegilina es que no debe de administrarse con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina ya que se puede desarrollar un síndrome serotoninérgico. Por otra parte, el riesgo de complicaciones vasculares es bajo con cualquiera de

los dos fármacos, sin embargo, la Rasagilina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática grave. (Tarsy, 2014)

Amantadina

Esta no es un fármaco de primera elección, sin embargo, su uso puede valorarse en los pacientes con la enfermedad de Parkinson por un corto tiempo, se da, principalmente, en aquellos que solo presenten poca acinesia, rigidez y temblor. Esta se puede combinar con otros fármacos y mejorar las discinesias hasta en un 70% y esta mejoría se mantiene por aproximadamente 4 años. Los efectos secundarios registrados son bajos, su única observación es que debe utilizarse con cuidado en pacientes con fallo renal. (Tarsy, 2014)

Inhibidores de la catecoloximetiltransferasa (ICOMT)

Estos fármacos lo que hacen es reducir el metabolismo de la levodopa, por lo que se incrementa su vida media y actividad terapéutica. Los dos medicamentos utilizados son el Tolcapone y Entacapone, los cuales no están indicados en monoterapia, ya que su principal uso es en pacientes con fluctuaciones motoras que presenten fenómeno “wearing-off”. Respecto de sus precauciones, el Entacapone no se asocia a ningún tipo de hepatotoxicidad mientras que el Tolcapone se debe administrar con estrecha vigilancia de la función hepática. (Ferreira, 2013)

Cannabis

Historia

La Planta Cannabis Sativa ha sido utilizada desde hace más de 8000 años, la cual se ha ido expandiendo por todo el mundo gracias a analgésicos, anestésicos, recreativos e incluso textiles. Dicha planta es herbácea y su interés farmacológico está en los Cannabinoides, los cuales están en las sumidades floridas y en la resina de las plantas. Posee cerca de 400 componentes, de los cuales 60 pertenecen al grupo de los Cannabinoides. Los principales Cannabinoides son Cannabinol, Cannabidiol y Tetrahidrocannabinol, al cual se le atribuyen los efectos psicoactivos. (García, Banderas y Holgado, 2015)

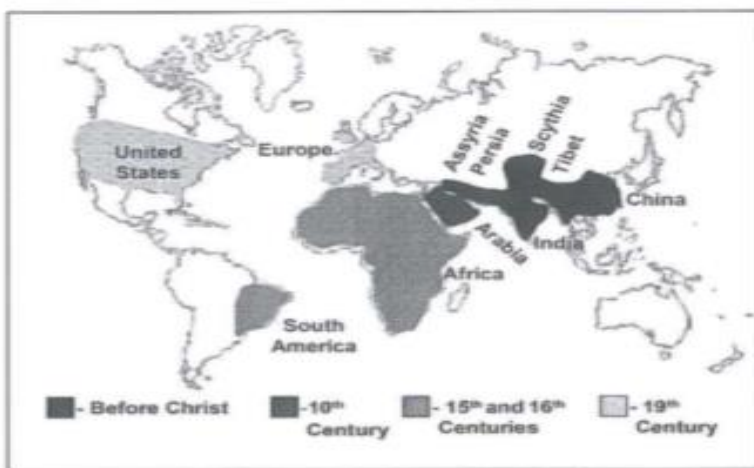
Esta planta está entre las primeras cultivadas por el hombre y se ha utilizado con fines medicinales y recreativos durante miles de años. En la época precristiana la primera prueba del uso del cannabis fue encontrada en China, donde los hallazgos arqueológicos e históricos indican que la planta se cultivaba por sus fibras desde el año 4000 A.C. También, existen pruebas de su uso comestible, el cual aún es utilizado como en Nepal, donde las semillas del cannabis se emplean para producir aceite para cocinar. (Benítez, 2017)

Según Zuardi (2006),

El uso de cannabis medicinal en la China ancestral queda recogido en el recetario/vademécum más antiguo del mundo, el pen-ts'aoching, que fue compilado en el primer siglo de esta era. Las indicaciones para su uso en este libro abarcan áreas como el dolor reumático, la constipación intestinal, desórdenes en el sistema reproductivo femenino, malaria y otras dolencias

En China el uso medicinal del cannabis nunca estuvo tan extendido ni fue tan importante como en la India. En la India el uso del cannabis estaba muy difundido, tanto su uso medicinal como recreacional. Este uso se debe a que el cannabis mantenía una estrecha relación con la religión, asignándole a ésta propiedades sagradas a la planta, es, por esta razón, que Zuardi (2006) expresa: “El Atharva Veda (colección de textos sagrados del hinduismo de autor desconocido) menciona el cannabis como una de las cinco plantas sagradas, refiriéndose a ella como una fuente de felicidad, alegría, paz y libertad”

Figura VI. Mapa sobre el uso de cannabis medicinal



Nota: Imagen tomada de Benítez (2017)

El *Cannabis sativa* es una planta utilizada desde hace milenios, con distintas propiedades aprovechadas por el hombre, diversos estudios arqueológicos e históricos revelan sus usos como alimento, fuente de fibras, fines recreativos y espirituales y de esta manera para tratar varias enfermedades. Esta es originaria de Asia central y fue cultivada en China, India, Afganistán y Paquistán, países donde se le dieron usos medicinales y nuevos conocimientos en el área industrial.

Sus usos se extendieron a diversos países, tanto asiáticos como europeos, Grecia fue el país que más importancia le dio a su uso textil, por sus propiedades como fuente de fibra, convirtiéndose el cáñamo como el más resistente y útil para realizar prendas. Los romanos y griegos utilizaron el cannabis por su fibra y propiedades medicinales.

Por otro lado en Europa, el cannabis tuvo importancia como fuente de alimento y en menor cantidad por su potencial medicinal. Se dice que el cannabis llegó al continente americano en el siglo XV con los colonizadores, los cuales elaboraban diversos materiales con hilo cáñamo y semillas de la planta para elaborar lencería, ropa, calzado y diversos utensilios para sobrevivir.

Otros autores dicen que llegó primero a Brasil, la cual fue traída por los esclavos africanos, ésta fue utilizada para rituales religiosos y que de ahí se extendió a todo el continente americano. Si esta teoría fuera cierta, significa que el cannabis llegó directamente a México en una embarcación y las condiciones climáticas favorecieron su arraigo y gracias a eso sus conocimientos recreativos y medicinales se dieron a conocer.

Taxonomía y Botánica

El nombre científico de la planta es *Cannabis sativa* L, a nivel taxonómico pertenece a la clase de las dicotiledóneas, orden cuarto, urticales, y a la familia Cannabaceae; su género es

Cannabis y la especie más conocida es sativa. Se han descrito tres subespecies: Cannabis sativa sativa, Cannabis sativa indica y Cannabis sativa ruderalis, las cuales poseen diferentes anatomías, hábitos de crecimiento, variación de hojas y tipos de semillas. (Fuente, 2015, p.15)

Sin importar la especie o subespecie, el uso industrial ha decaído y, actualmente, se cultivan con fines medicinales y recreativos. En la actualidad, se tienen registradas 11 variedades de la especie C. sativa: gigantea, indica, kafiristanica, kif, macrosperma, monoica, praecox, ruderalis, sativa, espontánea y vulgaris, además de varias subespecies.

A nivel botánico, el Cannabis sativa es una planta herbácea, de crecimiento anual, con tallo erguido, recto y rígido, con sección transversal cilíndrica, raíz pivotante, de aspecto áspero, color verde oscuro y con ramas cortas y frágiles. ES una planta dioica, el pie femenino es más fuerte y frondoso que el masculino, el cual es pequeño, delgado y se marchita rápidamente después de que florece. (Fuente, 2015, p.15)

Las hojas son diferentes de acuerdo con su ubicación, las inferiores son opuestas, palmeadas y presentan de cinco a siete hojillas lanceolados, de borde aserrado y enteros en los extremos; además poseen un peciolo muy largo con una estipula rectiforme en la base. Por el contrario, las hojas superiores son alternadas o aisladas, no presentan peciolo y pueden ser simples o poseer a lo mucho dos o tres segmentos, sus bordes son dentados de igual manera, pero no se desarrollan tanto.

Las flores masculinas, por lo general, se agrupan en racimos y son más pequeñas que las femeninas, las cuales son de color amarillo verdoso, su cáliz está formado por cinco sépalos que rodean a cinco estambres, con grandes antenas colgantes. Por el contrario, las flores femeninas forman racimos contraídos de cimas interpuestas con brácteas foliáceas. El perianto de las flores forma un cono en donde se asoman dos estigmas largos de color rosado rojizo. (Fuente, 2015, p.16)

El cultivo del *Cannabis sativa* se da en regiones templadas y subtropicales, se necesita de condiciones específicas, como una temperatura entre 20-25 grados centígrados, una humedad alrededor de 60 a 70 por ciento, un fotoperiodo de 16/8 de luz/oscuridad y luminosidad natural. Su ciclo de vida inicia en primavera con la germinación de las semillas, su etapa de crecimiento ocurre en verano e inicia la floración, la cual dura de 2 a 3 meses y su cosecha se da en otoño.(Fuente, 2015, p.16)

Terminología

El *Cannabis sativa* es una planta herbácea, de crecimiento anual, ordinariamente dioico, perteneciente a la familia Cannabaceae, la cual crece en las zonas tropicales y subtropicales. Su tallo produce una fibra textil, y sus semillas producen un aceite y las glándulas de las inflorescencias femeninas una resina. Al tener propiedades psicoactivas el cultivo del *Cannabis sativa* está prohibido o restringido en la mayoría de los países.

El vocablo marihuana detalla un preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños del *Cannabis sativa*, por otro lado, se encuentra el hachís, término se basa en una pasta elaborada con la resina. La palabra cannabinoides se utilizó originalmente a los productos químicos de *Cannabis sativa* con estructura típica y sus metabolitos, sin embargo, actualmente, y como producto de estudios recientes, el término cannabinoides se refiere a todas las moléculas que se unen a receptores cannabinoides, incluidos los ligandos endógenos y los análogos sintéticos.(Rodríguez, 2012, p.247)

Química

El Cannabis sativa posee una composición química muy compleja al poseer más de 400 productos químicos y 66 cannabinoides, teniendo el Δ^1 -tetrahidrocannabinol (Δ^1 -THC) como el psicoestimulante más abundante y poderoso, la concentración de éste cambia de acuerdo con el origen de la planta. Las variaciones dependen de los diferentes tipos de cultivo, que van desde el cultivo natural o en huerta pasando por el cultivo en macetas, hasta el cultivo hidropónico.

Aproximadamente, en los últimos 30 años el cultivo del cannabis, tanto de la planta como de técnicas de mezclado ha aumentado extensamente. Se estima que entre 1960 y 1970 el contenido de cannabinoides en un cigarrillo era de 10 mg y, actualmente, la concentración está entre los 150 a 300 mg, es, por esta razón, que los consumidores actuales tienen más posibilidades de una intoxicación en consumidores de 30 a 40 años. (Rodríguez, 2012, p. 248)

Epidemiología

Desde hace más de 4000 años el Cannabis sativa se ha utilizado para fines religiosos, médicos y recreativos, su consumo había mantenido perfiles bajos por mucho tiempo, no fue hasta 1960 cuando el consumo de la marihuana empezó a extenderse, sin embargo, se volvió un problema social y de salud pública al ser utilizada con fines recreativos en exceso. En el 2006, las Naciones Unidas determinó que más de 160 millones de personas lo utilizaban, esta cifra equivale a 3.9% de la población mundial con edades de 15 a 64 años. (Rodríguez, 2012, p.248)

Se estima que el consume de marihuana es relativamente mayor en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, seguidos por varios países de Europa Occidental. Cerca de un 15% de la población adulta del continente Americano y Europa Occidental han utilizado la marihuana, y un

50% entre los adolescentes y adultos jóvenes. De acuerdo en el estudio realizado por Rodríguez, (2012),

Según los datos históricos de MES (Monitoring the Future Survey), el consumo de marihuana por adolescentes y adultos jóvenes, después de un ascenso marcado en el periodo 1994-1997 y de un descenso significativo en el periodo 1998-2007, ahora tiende a subir; lo que se atribuye a un ablandamiento en la regulación oficial sobre la marihuana.

Según otro estudio, en 2009 el 11.8% de los alumnos del 8° grado (12-13 años) había consumido marihuana en el año previo a la encuesta y un 6.5% de ellos fueron usuarios frecuentes de esta droga. Entre los alumnos del 10° grado (15-16 años), 26.7% había consumido marihuana en el año anterior y 15.9% fueron usuarios frecuentes.

En los alumnos de 12° grado (17-18 años) la incidencia fue todavía mayor; el 32.8% consumió marihuana en el año previo y 20.6% fueron usuarios regulares. La información disponible, también revela que en Estados Unidos un 20-30% de los que alguna vez fumaron marihuana se convierten en consumidores semanales y que un 10% se convierte en usuarios cotidianos. (pp.248)

Farmacocinética

La marihuana tiene varias vías de administración, los consumidores prefieren la inhalación de ésta, ya que su absorción es más rápida, sin embargo, la cantidad absorbida depende directamente de la manera como se fume. A la hora de inhalarla, el humo llega directamente a los

pulmones y al poseer componentes liposolubles esto favorece su rápido paso a través de la membrana de los capilares alveolares y así alcanzar la circulación pulmonar, sistémica y logrando llegar al sistema nervioso central, lugar donde ejerce su mayor efecto.

Se han estudiado para fines terapéuticos diferentes vías de administración como la ocular, sublingual, dérmica, oral y rectal. La administración oral y rectal son las más interesantes, en el caso de la administración oral la absorción de los componentes es errática y las concentraciones aumentan lentamente, alcanzando concentraciones máximas a los 120-180 minutos, con un efecto de cinco a doce horas, sin presentar un efecto pico definido.

Al ser por vía oral, se presenta un efecto de primer paso, sin perder la totalidad de su actividad. La cantidad que se absorbe es de un 25-30% de la que se absorbería si la vía de administración es fumada. Por otro lado, la administración rectal posee una biodisponibilidad mayor que la vía oral. Su unión a proteínas es muy baja al ser una molécula liposoluble, por lo que su distribución es alta en todo el organismo y solo del 5 al 24% alcanza el sistema nervioso central.

Por lo general, se acumula en tejido adiposo y, principalmente, en el bazo, estos dos son los reservorios y de los cuales se desprende lentamente. Al poseer una alta liposolubilidad atraviesa la barrera hematoencefálica, placentaria y llega a la leche materna. Sus componentes poseen una metabolización hepática y se han identificado alrededor de cien metabolitos para el cannabis, de los cuales algunos son activos.

Otro parámetro importante es la vida media, la cual es muy variable y se estima que es de 24 a 72 horas, su metabolismo principal tiene una vida media de 15 a 18 horas. Este compuesto puede ser retenido en el organismo humano hasta por 45 días después de su administración, indiferentemente cual haya sido y puede detectarse en orina después de tres a cinco días después de la administración. (Rodríguez, 2012, p.249)

Sistema Cannabinoide

El Cannabis sativa fue de interés a principios de 1990 cuando descubrieron la presencia de receptores específicos que actúan en el Sistema Nervioso Central, se sabe, actualmente, que los receptores que mejor actúan son CB1 y CB2, los cuales están ubicados en la membrana celular neuronal, predominan en las terminales pre sinápticas, tiene siete dominios transmembrana y forman parte de la familia de los receptores acoplados a la proteína G.

Estos receptores están relacionados con la actividad de los canales de potasio y con la inhibición de los canales de calcio. Los receptores CB1 se encuentran más abundantes en la corteza, el hipocampo, el cerebelo y los ganglios basales, están relacionados con todo aquello que tenga que ver con la memoria, el pensamiento, la concentración, el placer, la percepción del tiempo, la sensorial y la coordinación muscular.

Otras zonas en donde se encuentran los receptores son las vías nerviosas periféricas, en el endotelio vascular, el corazón, el intestino delgado, las glándulas endocrinas, el sistema reproductor y las células inmunes. Por otro lado, los receptores CB2 se concentran en las células del sistema inmune. La identificación de receptores cannabinoideos provocó la búsqueda de un ligando natural; donde se descubren dos productos endógenos, la anandamida y 2-araquidonoiglicerol, derivados del ácido araquidónico. (Rodríguez, 2012, p.250)

El sistema cannabinoide al ser descubierto y estar conformado por receptores, ligandos endógenos y enzimas de síntesis y degradación de endocannabinoideos revolucionó las investigaciones científicas sobre este sistema y la marihuana, lo cual permite que hoy día se den muchas investigaciones sobre el tema, es por esta razón, que Rodríguez, (2012) establece,

La información generada dio sustento a la idea de que, al igual que otros sistemas endógenos, el cannabinoide es susceptible de manipulación farmacológica y que, eventualmente, dará lugar al descubrimiento de moléculas cannabinoides (agonistas/ antagonistas) con utilidad terapéutica.

Por todo lo anterior, ahora se acepta ampliamente que el Sistema Nervioso humano sintetiza, utiliza y elimina sus propios cannabinoides y que el sistema cannabinoide regula diversas funciones vitales. Participa activamente en la regulación de funciones cognitivas superiores (aprendizaje, memoria), en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la ingesta de alimentos, en los movimientos y control de la postura.

Además, regula la función de numerosas sinapsis (adrenérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, etc.) y afecta las funciones inherentes a esos sistemas, también se le asigna una función moduladora en los sistemas inmunológico, cardiovascular, gastrointestinal" y reproductivo. (pp.250-251)

Conforme Casadiego y Lastra (2015), los receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 se distribuyen en distintas partes del cerebro, tal y como se describe a continuación,

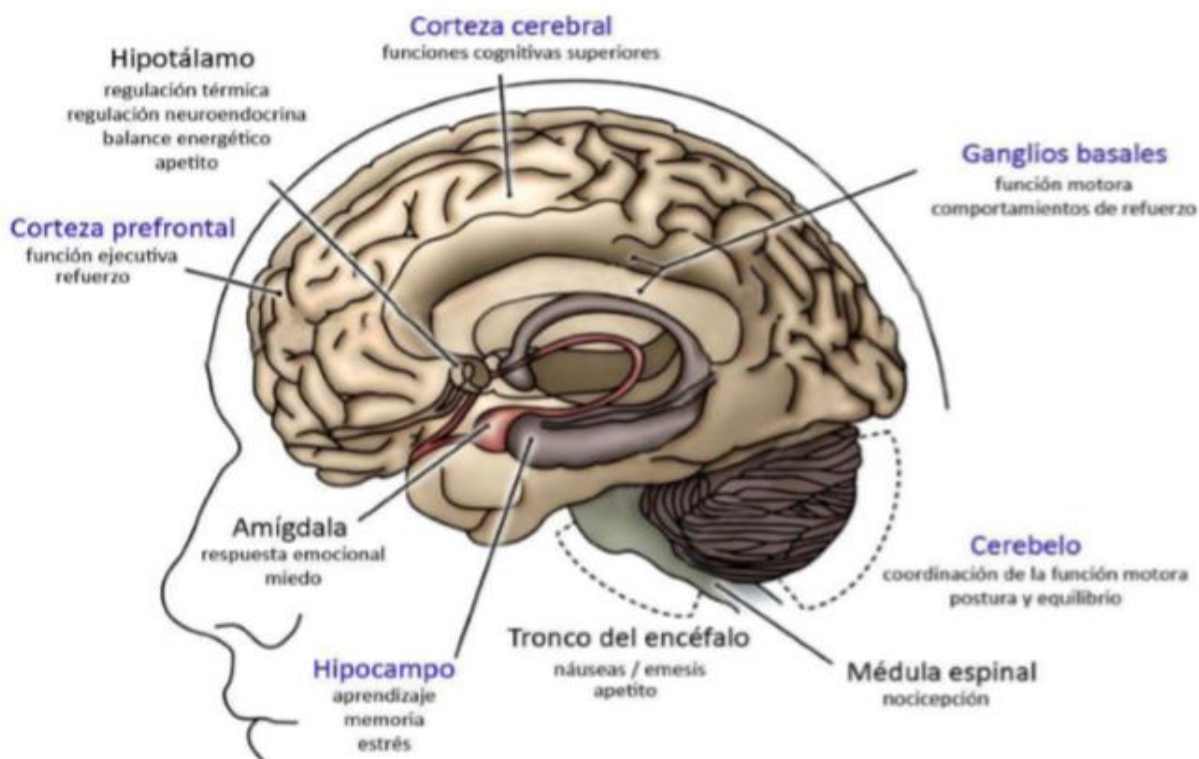
Receptores CB1.

Este receptor es mayoritariamente presináptica en axones y terminales nerviosos, también puede actuar en dendritas y somas de las neuronas. Su presencia en el hipocampo se ha relacionado con los efectos negativos que tienen sus agonistas en la memoria, cognición y aprendizaje. Por otra

parte, su presencia en los ganglios basales podría tener un papel importante en la regulación motora en pacientes con la Enfermedad de Parkinson, en los cuales hay una disminución en la unión de los endocannabinoides con los receptores CB1.

De acuerdo con lo anterior expuesto, su activación en el núcleo accumbens activa el circuito de recompensa dopaminérgico, por lo que el uso de antagonistas selectivos parece prometedor en el tratamiento de las adicciones. Estos efectos son posibles debido a que la activación del receptor CB1 modula la liberación de otras sustancias endógenas como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, dopamina, GABA y D-aspartato.

Figura VII. Regiones que expresan el receptor CB1 y funciones en las que intervienen.



Nota: Imagen tomada de Casadiego y Lastra (2015)

Receptores CB2.

El uso de agonistas CB2 ha demostrado que estos receptores tienen un papel importante en procesos como la reducción de la presión sanguínea, la inhibición de la motilidad intestinal, las acciones antiinflamatoria y analgésica a nivel periférico. De acuerdo con Casadiego y Lastra (2015),

Dichas propiedades antiinflamatorias han sido estudiadas en procesos isquémicos, en los cuales se ha visto que reduce la excitotoxicidad al disminuir la producción de moléculas antiinflamatorias en las células microgliales y astrocitos. En cuanto a su acción analgésica, se ha dicho que actúa de forma similar a cuando se utilizan ciertos agonistas opioides. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los efectos de la activación de este receptor aún tienen muchas incógnitas, debido a que su estudio ha sido menor al del receptor CB1, por lo que se requiere de mayor investigación al respecto. (p. 502)

Ligandos cannabinoides

Estos se clasifican en tres grandes categorías, los endocannabinoides, los fitocannabinoides o cannabinoides naturales y los cannabinoides sintéticos.

Endocannabinoides.

Casadiego y Lastra (2015) establece que

Son compuestos lipídicos derivados de la degradación de fosfolípidos de membrana, que se sintetizan y liberan bajo demanda. Entre ellos se encuentran principalmente la anandamida o N-araquidonil-etanolamida, (AEA), que actúa sobre ambos receptores, y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), también agonista CB1 y CB2, aunque en menor potencia que AEA.

Además de estos dos, existen otros compuestos que, si bien, no actúan directamente sobre los receptores cannabinoides, son potenciadores de AEA y 2-AG, por lo que se les considera en algunos casos como endocannabinoides. Algunos de estos son la palmitioiletanolamida (PEA), estearoiletanolamida (SEA), oleoiletanolamida (OEA), araquidonilglicina, 2-lineoilglicerol y oleamida. (p.503)

Fitocannabinoides o cannabinoides naturales.

Alrededor de 60 compuestos han sido descritos, de una totalidad de 400 que posee la planta de marihuana *Cannabis sativa*, entre los cuales el más conocido es el Δ^9 Tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC), que actúa sobre los dos receptores antes descritos, o sea, el CB1 y CB2. Otro de los compuestos descritos es el cannabinol (CBN), el cual tiene una mayor afinidad con los receptores CB2.

Los fitocannabinoides recién nombrados, son los más estudiados ya que han aportado en las investigaciones y se ha comprendido el funcionamiento de los cannabinoides exógenos del sistema cannabinoide y así determinar sus posibles usos terapéuticos. El Δ^9 THC posee una afinidad natural tanto con los receptores CB1 y CB2, lo que en parte explica los efectos asociados a este compuesto,

como por ejemplo, la disminución de la actividad motora, la hipotermia, la reducción del dolor y las acciones psicoactivas del cannabis.

Por otra parte y de acuerdo con Casadiego y Lastra (2015),

El CBD posee menor afinidad con los receptores endocannabinoides, actúa indirectamente sobre ellos. Esto podría traer, a su vez, grandes beneficios terapéuticos, entre los que nombra las acciones antiinflamatorias, posibles efectos anticonvulsivos, antipsicóticos, ansiolíticos y antieméticos, aunque son necesarios estudios más exhaustivos.

Por último, el CBN, al tener mayor afinidad con el receptor CB2 que con el CB1, actúa reduciendo la actividad de la proteína quinasa A, lo que podría explicar el papel en la regulación inmunológica de este compuesto, ya que dicha proteína participa en la regulación de la actividad inmune. (p.503)

Cannabinoides sintéticos.

Se encuentran los agonistas clásicos, que mantienen la estructura de los fitocannabinoides, como el cannabidiol, nabilona, dronabinol y ácido ajulémico, así como los agonistas no clásicos, que son análogos bicíclicos y tricíclicos del Δ^9 THC, como el levonantradol. Gran parte de la acción neuromoduladora que llevan a cabo estos receptores se realiza de forma presináptica.

Cuando se activan los receptores de la membrana postsináptica, ésta sintetiza precursores endocannabinoides y los libera en la hendidura sináptica. Así, estos se acoplan a los receptores en la

membrana presináptica, bloqueando la entrada de iones de calcio, facilitando la salida de iones de potasio e impidiendo la despolarización de la célula y, por tanto, la liberación de neurotransmisores como el GABA o el glutamato, efectos que son mimetizados por algunos de estos fitocannabinoides y cannabinoides sintético. (Casadiego y Lastra.2015)

Marihuana medicinal

El término marihuana se utiliza en toda la literatura médica nacional como internacional para describir el uso de esta droga como un medicamento. Se le imputan propiedades analgésicas, relajantes musculares, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas, anti obesidad, estimulantes del apetito, antieméticos, anti glaucomatosas, broncodilatadoras, anticancerosas, entre otras.

Los usos medicinales de la marihuana deben basarse en dos grandes grupos, primero los que se basan en estudios clínicos controlados, los cuales validan efectos beneficiosos como la espasticidad por lesión de la médula espinal o por esclerosis múltiple, por dolor crónico principalmente el dolor neuropático, para trastornos del movimiento como en la discinesia inducida por la levodopa, para el asma y el glaucoma. En todos estos casos la marihuana se muestra de manera eficaz y segura, sin embargo, se señala que se deben de seguir las investigaciones y descubrir su verdadero talento terapéutico.

En segundo lugar, se encuentra toda la información que se deriva de ensayos clínicos no controlados, con limitaciones metodológicas, utilizadas para el tratamiento de la epilepsia, hipo intratable, depresión, enfermedad bipolar, estados de ansiedad, dependencia al alcohol y opioides, enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios. (Rodríguez, 2012)

Aspectos Legales

En la mayoría de los países la marihuana fue criminalizada, las leyes contemplan penas por tráfico, cultivo o posesión para consumo propio y se confiscan todos aquellos cargamentos ilegales que se transportan de contrabando. La Ley General de Salud establece claramente que la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión, comercio, transporte, prescripción médica, suministro, empleo, consumo y todo acto relacionado con estupefacientes o cualquier producto que los contenga, queda sujeto a las disposiciones de la ley.

La situación legal y social para el uso del cannabis produce grandes polémicas, tal y como lo establece Rodríguez, R (2012),

En todo el mundo los debates sobre la situación legal y uso de la marihuana son frecuentes, ardientes y ríspidos. Algunos grupos proponen que se permita el consumo y posesión de pequeñas cantidades para uso personal; argumentan que se trata de una droga segura, relativamente benigna, mal clasificada y perseguida por su venta y posesión; mientras que sí se permite el uso y venta de drogas como el alcohol y el tabaco y que las sanciones contra quienes tienen y consumen marihuana representa una medida excesivamente dura que da lugar a castigos innecesarios, injustos. También aducen que, en términos de costos para la sociedad (económico, salud), el alcohol y el tabaco son más dañinos que la marihuana. (pp.252)

Todos los países poseen distintas leyes con respecto del cannabis, en el caso de Holanda es el único país de la Unión Europea donde se permite legalmente la venta de la marihuana en locales denominados “*coffee shops*”, todo su consumo no es castigado por la ley. La venta de 5 gramos no es estudiada y cada local puede tener un máximo de 500 gramos. En el caso de California y Estados Unidos la posesión por primera vez de pequeñas cantidades es solo considerada como una falta menor que no merece arresto y se castiga con una multa de 100 dólares.

Tener una cantidad mayor de marihuana si es castigada con seis meses de cárcel y una multa de 500 dólares, por otro lado cantidades que se vean con intención de ventas sí poseen castigos mayores. Los pacientes y aquellos autorizados legalmente pueden cultivar y poseer la marihuana siempre y cuando no la vendan o distribuyan. Desde 1996 es legal el uso medicinal de la marihuana y es considerado como un apoyo útil en el tratamiento de varias enfermedades. (Rodríguez, 2012)

Dada la importancia de este uso medicinal, se crean datos importantes tal y como lo establece Rodríguez, (2012),

Un dato muy positivo, que merece ser resaltado, es que en el mismo país la investigación médica sobre la marihuana se apoya y avanza continuamente. De hecho se puede conseguir marihuana grado-investigación para protocolos específicos y se informa que, a la fecha, están en curso oficial más de 350 protocolos de investigación que analizan sus propiedades medicinales.

A nivel internacional, lo académicamente importante es que el debate sobre la marihuana se ha centrado sobre su uso médico y se manejan varias iniciativas para establecer su verdadera eficacia y seguridad en algunas de las enfermedades que aquejan al hombre. (p.253)

Legalización y riesgo para niños y adolescentes

Existen propuestas para legalizar el uso del cannabis por parte de adultos para tratar sus distintas enfermedades, aún no existen propuestas para ser utilizado en niños o adolescentes, ya que no se sabe la respuesta que se obtendrá principalmente en los jóvenes y es difícil de predecir. Ciertos estudios han demostrado que la prevalencia de uso de marihuana es inversamente proporcional al riesgo percibido por su consumo.

De acuerdo con Rodríguez (2012),

Se estima que una regulación a la baja de la reglamentación aumentaría el número de jóvenes que la consumen, y parece claro que aquellos que no la han consumido o están en la fase de principiantes, podrían ser los más afectados por su legalización. Otros estudios revelan que los jóvenes a los que se les ofrece marihuana son siete veces más susceptibles a su consumo en relación a los que no se les ofrece.

A su vez, los jóvenes que saben que la marihuana se puede adquirir fácilmente son aproximadamente dos y media veces más susceptibles respecto a quienes consideran que la droga es difícil de conseguir. Como la marihuana es una droga relativamente barata y fácil de producir, se estima que si se legaliza su precio en el mercado bajaría considerablemente, lo cual podría aumentar su consumo entre niños, adolescentes y adultos jóvenes. Algunos autores sostienen que las barreras, reales o simbólicas, asociadas con la prohibición son las únicas medidas capaces de controlar la iniciación. (p.253)

Perspectivas en medicina

Las empresas farmacéuticas han dirigido sus esfuerzos para lograr desarrollar moléculas cannabinoides, teniendo éxito es la nabilona y el dronabinol, dos cannabinoides sintéticos que ya están disponibles y son utilizados para controlar el dolor de fibromialgia y neuropático. Estos procedimientos son un camino difícil, largo y costoso para las empresas farmacéuticas. Para el manejo del dolor se ve muy poco potencial, razón por la que se trata de descubrir su verdadero talento médico.

La inhalación de la marihuana permite absorber muchas sustancias químicas biológicamente activas, por lo que no se puede esperar una acción totalmente específica y selectiva. Desde hace varios años existen estudios para validar la eficacia de la marihuana en pacientes con enfermedades terminales, en este caso su potencial farmacológico es muy alto.

Desde el punto de vista académico, médico, social, económico y humanitario, la autorización para protocolos de investigación para llevar a cabo ensayos clínicos formales y controlados es lo más importante, para determinar si la marihuana por vía oral o rectal es un buen recurso farmacológico en aquellos pacientes con enfermedades que no poseen cura o que tratada correctamente la enfermedad se espera una muerte rápida del paciente (semanas- meses). (Rodríguez, 2012)

Marco Legal de la Situación en Costa Rica sobre el Cannabis

En los últimos años el Gobierno costarricense, en concordancia con otros países de la región, se ha manifestado a favor de un debate abierto de nivel internacional sobre la necesidad de reformar las actuales estrategias de drogas. A diferencia de otros países centroamericanos, Costa Rica no penaliza el consumo inmediato personal de drogas.

Aunque todavía los retos son muy grandes, principalmente en lo referente a la descriminalización del consumo de drogas y al derecho a la salud para las personas usuarias de drogas, en la última década el Estado Costarricense ha logrado algunos avances que apuntan a una armonización de la legislación interna de control de drogas con los instrumentos de derechos humanos.

Existen dos leyes que regulan las actividades relacionadas con las drogas, la primera es la Ley General de Salud (Ley 5395), y la segunda la Ley de Estupeficientes y Sustancias Psicotrópicas (Ley 8204), reformada en 2001 y en 2009, cuando cambió de nombre a “Ley sobre Estupeficientes, Sustancias Psicotrópicas, Drogas de Uso no Autorizado, Actividades Conexas, Legitimación de Capitales y Financiamiento al Terrorismo”.

La Ley General de Salud prohíbe la siembra, cultivo, importación, exportación y tráfico de drogas, sin embargo es la ley 8204 la que recoge los delitos y define las penas. Tal como lo enuncia su título, esta ley no solo se encarga de los delitos relacionados a las drogas sino que también recoge disposiciones sobre legitimación de capitales, lavado de dinero y financiación de actos de terrorismo, y corrupción de funcionarios por motivo de tales actividades.

En los últimos años han sido presentadas ante el Congreso varios proyectos de ley cuyo objetivo es la regulación del uso del cannabis. Algunas de las propuestas argumentan que el motivo principal es facilitar la marihuana para uso medicinal y a la vez producir recursos económicos que se reinviertan en el Estado y evitar así la intervención de narcotraficantes.

Otros proyectos claman por una apertura total sobre el consumo siempre y cuando se garantice y se impulse el tratamiento a usos problemáticos, mientras tanto otras iniciativas se conforman con que se legalice el cultivo doméstico. En Costa Rica el cultivo de cannabis es activamente perseguido por la policía. En diciembre de 2014, se abrió el debate en el Congreso sobre la legalización de la marihuana medicinal.

Además, este Despacho del Ministerio de Salud deja en claro que en el país se puede recetar medicamentos a base de cannabis natural o sintético si están aprobados por FDA y si son recetados por un médico y solicitado como cualquier otra sustancia de control internacional. La Asociación Costarricense para el Estudio e Intervención en Drogas publicó este documento para aportar a la discusión del proyecto de ley sobre el cannabis.

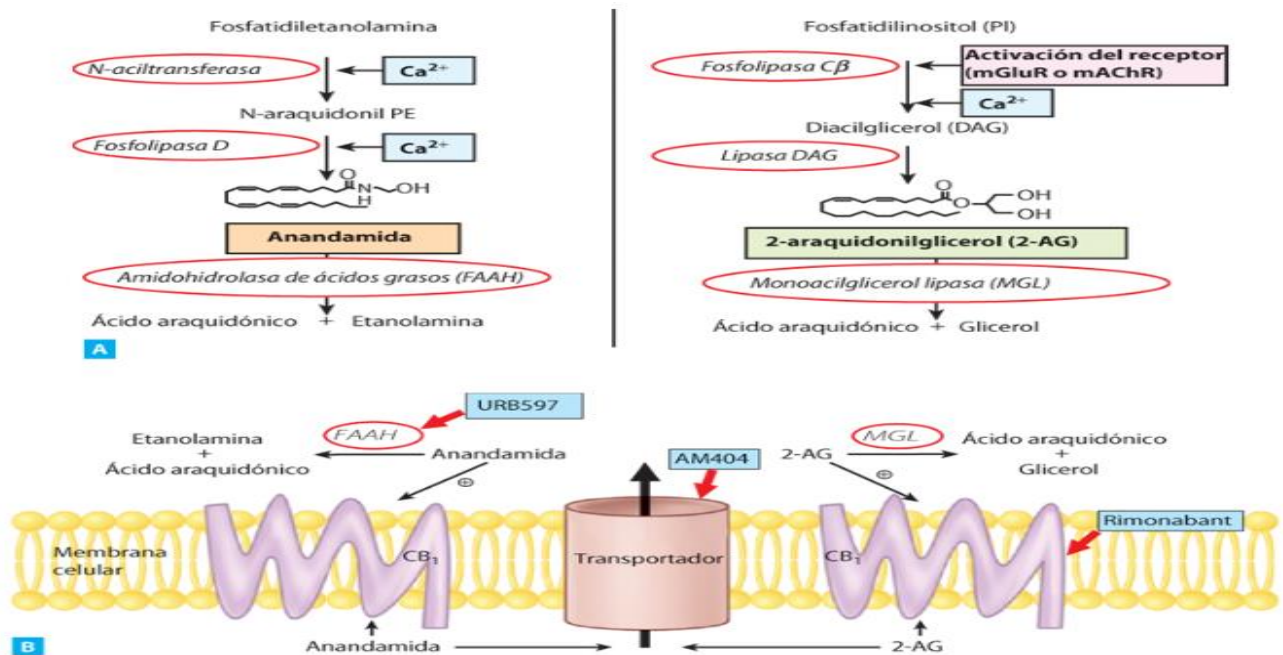
Neurotransmisores del Cannabis

Actualmente, existe una gran variedad de neurotransmisores, los cuales poseen propiedades poco conocidas y que han sido descubiertos recientemente en la ciencia. Dentro de los neurotransmisores atípicos se encuentran los purinérgicos adenosina y adenosina trifosfato, los Cannabinoides endógenos, los gases óxido nítrico y monóxido de carbono. Cada uno de ellos ejerce efectos biológicos mediante receptores o enzimas específicas.

El cannabis se ha conocido por sus propiedades analgésicas, estimulación del apetito, reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma, así como tratar las náuseas provocadas por quimioterapia, sin embargo la controversia más fuerte es sobre la posibilidad de abuso de ésta, utilizando el término marihuana médica incorrectamente.

Los receptores Cannabinoides se han estudiado detalladamente y la identificación de estos permite especular sobre la existencia de una sustancia endógena tipo cannabinoide basándose en los receptores opioides. Se descubrieron dos sustancias gracias a la búsqueda, la anandamida y 2-araquidonilglicerol los cuales funcionan como Cannabinoides endógenos, los cuales son liberados en respuesta a la actividad neural, activando los receptores CB1. (Nestler, Hyman, Holtzman, y Malenka, 2015)

Figura IX. A. Síntesis y degradación de anandamida y 2-araquidonilglicerol. B. sitio de acción de fármacos representativos que actúan sobre los sistemas de endocannabinoides.

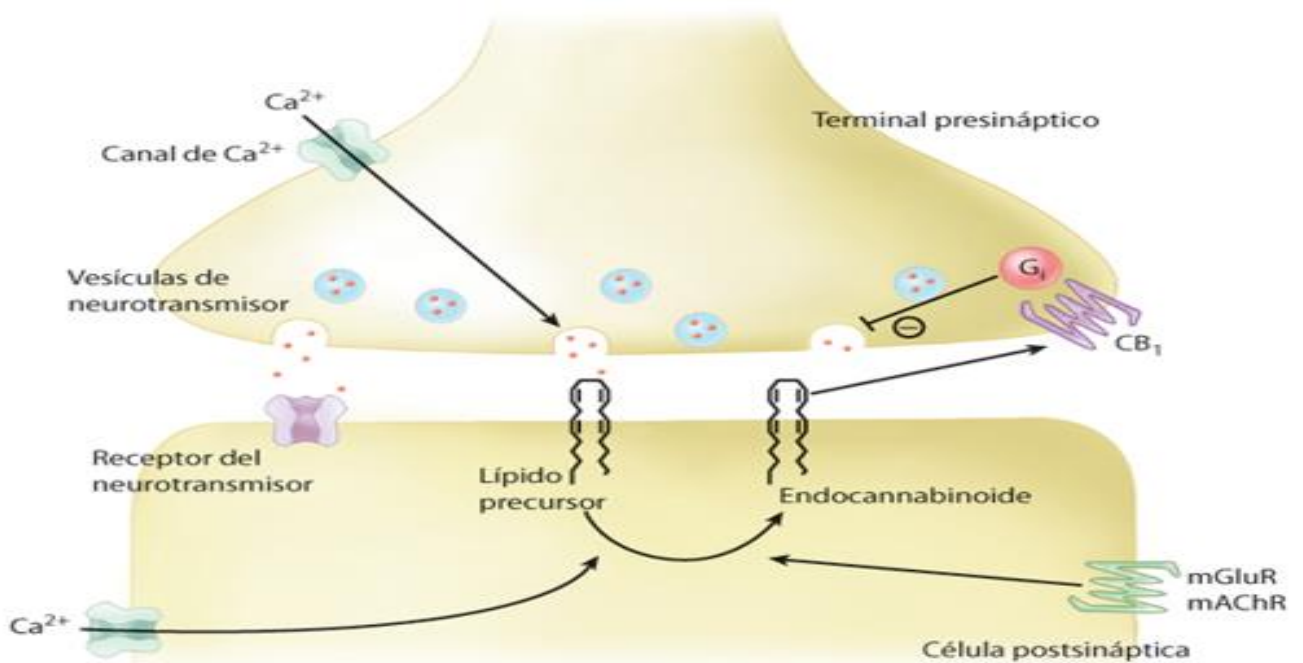


Nota: Imagen tomada de Nestler, E. Hyman, E. Holtzman, D y Malenka, R. (2015)

De acuerdo con Nestler, E. Hyman, E. Holtzman, D y Malenka, R. (2015),

Los endocannabinoides funcionan como mensajeros retrógrados para inhibir la liberación presináptica del neurotransmisor. Una activación energética de los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje, de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) o de los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) de la célula postsináptica puede producir endocannabinoides, que pueden escaparse de la célula postsináptica y activar los receptores CB_1 presinápticos, que inhiben la liberación del neurotransmisor.

Figura X. Activación de los canales de sodio para producir endocannabinoides.



Nota: Imagen tomada de Nestler, E. Hyman, E. Holtzman, D y Malenka, R. (2015)

Pueden funcionar como verdaderos mensajeros retrógrados ya que se pueden unir a los receptores Cannabinoides 1 y así inhibir la liberación del transmisor, esta acción provocada por los endocannabinoides puede durar segundos, minutos e incluso horas y ésta influye sobre la función del circuito neural.

Los compuestos que inhiben las enzimas que degradan la anandamida, también, poseen un gran potencial terapéutico, ya que estos afectan la conducta al tener acciones analgésicas y ansiolíticas, así como antidepresivas. Cuando se combinan con agonistas de los receptores de dopamina, mejoran la ejecución motora en la enfermedad de Parkinson. Los fármacos que se utilizan en este caso inhiben las enzimas degradantes y aumentan solo las acciones específicas de los cannabinoides liberados endógenamente. (Hilal, R. Brunton, L. 2015)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En la siguiente sección se procede a detallar el método y las fuentes de información utilizadas para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica.

Método

Para la presente revisión bibliográfica, se seleccionaron un total de 15 artículos científicos, de los cuales 14 están en español y 1 en inglés, tomados de las principales fuentes de información y bases de datos importantes, como Scielo, Pubmed y de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASS). Los temas de los artículos son sobre la Enfermedad de Parkinson, su tratamiento farmacológico actual, así como la nueva terapia con el cannabis y su eficacia y seguridad; se excluyeron todos los artículos que trataran de otras patologías, con más de 10 años o que no abarquen el tema de investigación. Todos los artículos seleccionados son latinoamericanos y europeos, de los cuales 12 artículos son latinoamericanos y 3 artículos europeos, del año 2008-2018.

Fuentes de Información

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica

Tabla V. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2014. Fraguas, Fernández y Torres. Cannabinoides:una prometedora	El objetivo de este artículo fue estudiar la planta del cannabis, los diversos usos que le ha dado el

herramienta para el estudio de nuevas terapias. Madrid.España.	hombre desde la antigüedad y así conocer las estructuras y compuestos activos de la planta.
2012. Díaz, Mojica, Ramírez, Halliday y Novoa. Alteraciones Neuropsicológicas de un paciente con enfermedad de Parkinson y antecedentes de consumo de sustancias Psicoactivas. Colombia.	La investigación realizada describe el desempeño cognoscitivo de un masculino de 51 años, diagnosticado hace 9 años con la enfermedad de Parkinson y el cual presenta antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas. Que la marihuana, actúa sobre los receptores Cannabinoides y el uso de ésta puede mejorar los síntomas
2015. Mínguez, García y Solís. Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. Colombia.	En su publicación rrealizaron un estudio observacional y transversal a 95 pacientes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson, a través de cuestionarios, donde se profundiza en la existencia relacionada entre la calidad de vida, adherencia al tratamiento y características poblacionales en pacientes con dicha enfermedad.
2015. Casadiego y Lastra. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. Colombia.	El objetivo de su estudio fue demostrar que la planta cannabis sativa posee una larga historia de uso en la humanidad y desde hace décadas el interés por ella se ha retomado debido a su potencial terapéutico, principalmente en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson.

<p>2015. Kairuz. Revisión sistemática de estudios clínicos sobre el consumo de cannabis con fines Terapéuticos entre los años 2005 – 2015. Colombia.</p>	<p>En su estudio se describe que desde hace mucho tiempo se estudia la marihuana y se debate sobre su uso como una planta de utilidad terapéutica o una droga de abuso. Se especifica el sistema endocannabinoide, el cual se basa en la regulación del sistema neurotransmisor, el sistema inmunológico y el sistema endocrino</p>
<p>2016. Hurtado, Cárdenas y León. La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. Colombia.</p>	<p>Se describe la enfermedad de Parkinson como la patología neurodegenerativa motora con mayor incidencia a nivel mundial y cuyas causas aún son desconocidas. Dicha enfermedad no posee cura, sin embargo, sí es posible tener tratamientos para aliviar los síntomas y de esta manera enlentecer su curso.</p>
<p>2016. Rivera y Parra. Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales. México.</p>	<p>En su trabajo estudian el consumo de cannabis y que genera un importante impacto cultural, es, por esta razón que estudian su efecto psicológicamente estimulante, sus componentes moleculares y bioquímicos. Se muestran evidencias de efectividad para ciertas terapias. El cannabis requiere de controles de eficacia y seguridad comprobadas para una aprobación regulatoria para ser propuesto como medicamento.</p>

<p>2017. Rahmatian S y Torija G. Enfermedad de Parkinson. Últimos avances en el tratamiento. Universidad Complutense. Madrid, España.</p>	<p>Se describe en su totalidad la enfermedad de Parkinson, al ser el segundo padecimiento neurodegenerativo más frecuente. Se da la destrucción progresiva del tejido dopaminérgico en la sustancia negra del sistema nervioso central, afectando la calidad de vida de todas aquellas personas que lo padecen. Se describe cada uno de los tratamientos clásicos ya existentes, además de los nuevos fármacos más eficaces y que tengan las menos reacciones adversas.</p>
<p>2017. Núñez D. Eficacia de las terapias complementarias y/o alternativas al tratamiento convencional de la enfermedad de Parkinson. Universidad de Jaén. Facultad de ciencias de la Salud. España.</p>	<p>Se estudian las distintas terapias farmacológicas para tratar la Enfermedad de Parkinson, al ser una segunda neurodegenerativa se realizan búsquedas para encontrar la mejor terapia para tratar los síntomas de la enfermedad. Prácticamente, todas tienen algún efecto positivo sobre los síntomas.</p>
<p>2016. Rivera. La enfermedad del Parkinson y las sustancias químicas. Costa Rica.</p>	<p>En su estudio relacionan las sustancias químicas y las enfermedades, ya que muchas sustancias químicas elevan el número de padecimientos. Sin embargo, al hablar de sustancias se generan dos opciones, la positiva que ayuda en la farmacia y medicina generando alternativas de tratamiento y la</p>

	<p>negativa donde se generan plagas y malezas que afecta el sistema nervioso central. Es, por esta razón, que se estudia el Parkinson como el principal trastorno de movimiento en adultos mayores.</p>
<p>2014. Sequeira y Arias. Presencia de pesticidas en la dieta como factor de riesgo para el Parkinson esporádico. Costa Rica.</p>	<p>Estudian la enfermedad como producto de la interacción con factores ambientales, exposición a pesticidas, factores genéticos y el envejecimiento de la persona. La degeneración neuronal de la enfermedad comprueba causalidad con alimentos de ingesta diaria y la posible contaminación de agua y suelo, incrementando la posibilidad de padecer de Parkinson.</p>
<p>2014. Zúñiga. Efecto de un método de entrenamiento contrarresistencia para mejorar la capacidad funcional y calidad de vida en un grupo de personas con enfermedad de Parkinson Idiopático. Costa Rica.</p>	<p>En un estudio realizado se utilizó un método de contrarresistencia en personas con la enfermedad de Parkinson y así determinar la capacidad funcional y la calidad de vida de estos. Se comprobó por medio de una evaluación por cuestionario PDQ-39 ya que éste fue diseñado y probado como un instrumento de auto-realización.</p>
<p>2007. Abarca y Flores. Uso terapéutico de Cannabinoides bajo prescripción médica. Costa Rica.</p>	<p>Es de esperar que si hay un futuro para la marihuana en la medicina y es posible que se convierta en un potente analgésico más eficaz que la morfina, es, por esta razón, que actualmente</p>

	<p>existen en el mercado diversos medicamentos derivados de los Cannabinoides.</p>
<p>2017. Ramírez y Fornaguera. Estandarización de un protocolo de inmunohistoquímica para detectar microglia del cerebro de ratas de la cepa Wistar. Costa Rica.</p>	<p>En el trabajo realizado se llevó a cabo una estandarización de inmunohistoquímica ampliamente en ratones, la cual consta de dos etapas, donde se identifica microglia del sistema nervioso central en ratas de la cepa Wistar. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas que se han implicado con microglia está la enfermedad de Parkinson.</p>
<p>2013. Wesseling, et al. Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program, Global Health Action. Costa Rica.</p>	<p>En su estudio se realiza un examen sobre los trastornos neurodegenerativos entre los ancianos, con el objetivo de evaluar la viabilidad de la detección de la enfermedad de Parkinson dentro del sistema de salud pública de Costa Rica. El método utilizado fue un cuestionario de dos síntomas como el temblor en reposo y equilibrio y la segunda prueba fue de dibujo en espiral para su evaluación motora.</p>

Categorías de Análisis

En el presente se expondrán las categorías de análisis

Categoría 1. Terapia Farmacológica para la Enfermedad del Parkinson

Se refiere al conjunto de procedimientos farmacológicos y de rehabilitación que se ponen en práctica, para la curación o alivio de las enfermedades. (Fajardo y Hernández, 2012, p.30)

Categoría 2. Efectividad del uso del cannabis

Se refiere a la relación entre la eficacia del medicamento problema y la de un medicamento de comparación, que generalmente es un medicamento de amplio uso. (Arias, 1999, p.92)

Categoría 3. Beneficios del uso del cannabis

Se refiere a un bien que es dado o que es recibido, siempre implica una acción o resultado positivo y que, por consiguiente, es buena y puede favorecer a una o más personas. (significados.com, s.f)

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Terapias farmacológicas utilizadas para tratar la Enfermedad del Parkinson y su efectividad

La Enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa progresiva más común, de acuerdo con Sequeira y Arias (2013) tiene una prevalencia de un 1% en la población de adultos mayores con más de 60 años, porcentaje que se quintuplica al alcanzar los 85 años. A pesar de muchos esfuerzos y estudios, la patogénesis y etiología de esta enfermedad no se han logrado descifrar completamente, sin embargo, se estima que se debe a la interacción entre factores ambientales, genéticos y del envejecimiento.

Rivera (2016), indica que expertos e investigadores, tanto toxicológicos como médicos, han desarrollado diversos estudios donde han encontrado que la Enfermedad de Parkinson es una patología que se potencializa en presencia de ciertas sustancias químicas, donde se relaciona la enfermedad con actividades como agricultura, la metalurgia, la industria química, la cerámica o fabricantes de pilas. Entre los productos tóxicos encontrados se pueden identificar el manganeso, disolventes orgánicos como el disulfuro de carbono, el monóxido de carbono y algunos compuestos como los cromatos de zinc y los plaguicidas.

Tal y como lo expresa Rivera (2016),

Actualmente, aún no se conocen a ciencia cierta las causas fidedignas del Parkinson. Sin embargo, es importante que tomemos cartas en el asunto como prevencionistas para realizar más investigación sobre las causas de las enfermedades. Así se logrará prevenir y no esperar a que las enfermedades que se presenten sean ya irreversibles.

De acuerdo con Hurtado, Cárdenas, Cárdenas, y León, (2016), se ha encontrado que la prolongada exposición a metales pesados está asociado al desarrollo de la Enfermedad de Parkinson, lo cual ha sido validado por estudios en animales y estudios in-vitro, donde todos los hallazgos indican a que la muerte neuronal dopaminérgica en el sistema nigroestriado es producida por la exposición continua durante largos tiempos a estos agentes tóxicos.

De acuerdo con Sequeira y Arias (2013),

La literatura y diversos estudios confirman la relación entre exposición a pesticidas y una mayor incidencia de Parkinson, además de encontrar niveles elevados en suero y tejido cerebral de determinados pesticidas al realizar autopsias y necropsias de pacientes que sufrieron esta enfermedad.

La mayoría de la población no vive en un ambiente rural, por lo que no peligra en tan grave medida de exposición ocupacional, la cual aumenta la incidencia del Parkinson. Es por esto que se requiere determinar otras maneras por las cuales se puedan exponer a estas sustancias. Figuran entre ellas la alimentación por el alto uso de pesticidas en la agroindustria, pues estos son considerados el factor principal de la producción agrícola y de la calidad de la cosecha. (p.40)

En la actualidad, el tratamiento más común para tratar la Enfermedad de Parkinson es la terapia de reemplazo de dopamina y/o agonistas de dopamina para mejorar sus síntomas, pero éste tiene una limitante grande al no lograr atravesar la barrera hematoencefálica, razón por la cual se utiliza un precursor de dopamina, el cual es la Levodopa o conocida popularmente como la L-Dopa. Esta mejora la calidad de vida de los pacientes aliviando aquellos síntomas motores que presentan.

En efecto la muerte neuronal continúa con el pasar de los años, razón por la cual Hurtado, Cárdenas, Cárdenas, y León, (2016) señala que el tratamiento con la Levodopa va perdiendo su efecto, por lo que la dosis de ésta debe de irse aumentando y es común que tras el uso crónico pierda su efectividad total. Además, esta medicación posee como efecto secundario las disquinesias, las cuales se presentan al utilizar la L-Dopa crónicamente, esta reacción afecta enormemente a los pacientes ya que les imposibilita sus tareas diarias.

Las disquinesias al afectar, tanto al paciente, son la razón principal por la cual no se aconseja que la Levodopa sea el tratamiento de primera lección, por lo que se prefiere iniciar con agonistas dopaminérgicos para evitar este efecto secundario tan limitante para los que la utilizan. El tiempo de aparición de las disquinesias es variable, una alternativa para prolongar la eficacia de la L-Dopa y así aumentar el tiempo de aparición de las disquinesias o al menos disminuir su severidad, es realizando una combinación con un inhibidor, tanto de la catecol-metiltransferasa como de la monoaminoxidasa o con un antagonista de receptores NMDA como la Amantadina.

Existen diversos tratamientos para tratar la enfermedad, se cuenta con el tratamiento clásico, el más innovador farmacológicamente hablando y la terapia natural del cannabis. Estos diversos medicamentos tratan la enfermedad, ayudando en sus síntomas y mejorando la calidad de vida, sin embargo, aún no se puede prevenir, ya que las causas exactas se desconocen.

Los medicamentos se clasifican en tres categorías, en la primera están los medicamentos que aumentan la cantidad de dopamina en el cerebro, en segundo lugar están aquellos fármacos que afectan a otros neurotransmisores con el fin de tratar los síntomas de la enfermedad y en tercer lugar se encuentran los medicamentos que ayudan a controlar los síntomas no motores de la patología, son aquellos que no alteran el movimiento del paciente. (Rahmatian S y Torija G, 2017, p.6)

Tratamiento Clásico

De acuerdo con Rahmatian S y Torija G (2017) la levodopa atraviesa la Barrera hematoencefálica y luego es transformada a dopamina de manera que sustituye la poca cantidad de ésta en el cerebro. Para que sea posible atravesar la barrera hematoencefálica se suele dar en combinación con la Carbidopa, la combinación de las dos impide que la levodopa se transforme en dopamina en regiones fuera del cerebro, lo cual hace posible la disminución de posibles efectos adversos.

La Levodopa junto a la Carbidopa ayuda a disminuir los temblores y todos aquellos síntomas motores que se presentan tempranamente en la enfermedad. Además, esta combinación ayuda con la bradicinesia y la rigidez, sin embargo, los problemas de equilibrio no responden positivamente a este tratamiento y con el paso del tiempo se tiene que aumentar la dosis para lograr tener beneficios con este tratamiento.

Según Núñez D (2017) es importante tomar en cuenta que la levodopa y la dopamina pueden producir especies reactivas de oxígeno, provocando la degeneración de las neuronas cultivadas de dopamina, dando como resultado que se aumente el estrés oxidativo gracias a la levodopa y de esta

manera acelerando la degeneración de las neuronas dopaminérgicas residuales de las personas con la Enfermedad de Parkinson.

Por otro lado y de acuerdo con Kulisevsky., J. (2010) la Levodopa es un precursor de la dopamina, la cual atraviesa la barrera hematoencefálica y se considera el fármaco sintomáticamente más efectivo para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. La levodopa al ser administrada es metabolizada a dopamina y catecolaminas por la enzima descarboxilasa de la levodopa, lo cual produce efectos secundarios sistémicos como hipotensión y vómitos, lo cual provoca dificultad para ser administrada.

Esos efectos secundarios que provoca hacen que la levodopa se deba de administrar con un inhibidor de la descarboxilasa periférica como la Carbidopa, este inhibidor no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que se actúa sobre la levodopa extracerebral, es decir, se eliminan los efectos secundarios. La levodopa se comercializa a dos inhibidores de la descarboxilasa como la Carbidopa en el Sinemet (250/25), el Sinemet Plus (100/25), el Sinemet Retard (200/50) y el Sinemet Plus Retard (100/25) y con la Benserazida en el Madopar (200/50).

De acuerdo con Kulisevsky (2010) las principales ventajas de la Levodopa son que produce una rápida mejoría inicial de los signos y síntomas de la enfermedad, es tolerado bastante bien por los pacientes ya que es la que produce un mayor efecto sintomático y su efectividad persiste durante todo el curso de la enfermedad. Se ha demostrado que prolonga la esperanza de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, lo cual mejora su calidad de vida.

Dicho medicamento, también, posee sus inconvenientes, ya que algunos síntomas de la Enfermedad de Parkinson suelen agravarse al ir avanzando el tiempo y la Levodopa no es capaz de mejorarlos, como el bloqueo de movimiento, la inestabilidad postural, la disfunción autonómica y la

demencia. Además, la mayoría de los pacientes desarrolla complicaciones tardías como las fluctuaciones y discinesias, y no detiene la evolución de la enfermedad.

Dentro de los principales efectos secundarios de la levodopa se encuentran aquellos a nivel digestivo como las náuseas y vómitos; para evitarlos se recomienda que si se toma antes de la comida se haga con un poco de alimento o realizar la toma directamente en la hora de la comida, sin embargo, esto reduce la cantidad de medicamento que llega al cerebro para realizar su acción terapéutica. La administración de la Domperidona es muy eficaz para reducir estos síntomas.

Otro de los efectos secundarios es la hipotensión postural, ésta es un efecto infrecuentemente sintomático de la levodopa, la cual puede aparecer tempranamente en la enfermedad. También, al inicio de la administración de este fármaco se pueden producir cambios mentales, pero suelen ser más frecuentes en aquellos pacientes con alteraciones mentales preexistentes. Otro de los síntomas secundarios son las alteraciones del sueño como pesadillas, insomnio o somnolencia diurna. Y el más frecuente son los movimientos involuntarios a largo plazo.

Otro grupo de fármacos utilizados para tratar la Enfermedad de Parkinson son los agonistas de la dopamina, conforme con Rahmatian S y Torija G (2017) la Apomorfina, Pramipexol, Ropinirol y Rotigotina son medicamentos que pertenecen a esta familia, los cuales pueden administrarse como una terapia individual o en conjunto a la Levodopa, imitando la función de la dopamina en el cerebro; su acción farmacológica dura más tiempo.

Conforme con Kulisevsky., J. (2010) los agonistas dopaminérgicos son fármacos que estimulan directamente los receptores postsinápticos de la dopamina. Dentro de esta categoría están los derivados ergóticos; los cuales no se tratan de agonistas dopaminérgicos puros, sino que también

estimulan otros tipos de neuroreceptores como los serotoninérgicos y noradrenérgicos y los no ergóticos.

La Apomorfina fue el primer agonista dopaminérgicos que fue sintetizado, la cual estimula los receptores dopaminérgicos tipo 1 y 2. Su administración es específicamente por vía subcutánea como agente de rescate en los primeros periodos “off” severos que sufra el paciente. Su dosis es de 3-10 mg/dosis de 1 a 6 dosis al día, con una vida media de 0.5 horas. La apomorfina también es utilizada para el síndrome de discontinuación de la levodopa y para diferenciar la Enfermedad de Parkinson de otros síndromes.

De acuerdo con Kulisevsky., J. (2010) estos fármacos se utilizan como coadyuvantes de la terapia con levodopa. Recientemente, se ha demostrado su utilidad para ser utilizado como monoterapia es estadios iniciales de la enfermedad. Dentro de las ventajas de este grupo farmacológico es que los alimentos o aminoácidos plasmáticos no interfieren en su efecto clínico, como ocurre con la levodopa. Se cree de un posible efecto neuroprotector.

El principal inconveniente de estos fármacos es que deben de introducirse lentamente, por lo que su acción dura más tiempo en aparecer y su efectividad sintomática es menor que la levodopa. Los principales efectos secundarios son náuseas, vómitos, epigastralgia e hipotensión postural. Suelen agravar las discinesias inducidas por la levodopa y de igual manera pueden originar confusión y alucinaciones en cualquier momento del tratamiento. Otros efectos son a nivel del sistema cardiorespiratorio como disnea, fibrosis retroperitoneal y arritmias cardíacas.

En referencia a la clasificación anterior, se encuentran los inhibidores de la MAO-B, tal y como lo establece Rahmatian S y Torija G (2017) la MAO-B se encarga de descomponer la dopamina en el cerebro, por esta razón, al inhibir dicha enzima la dopamina se reserva en las células

nerviosas y de esta manera se reducen los síntomas de la enfermedad de Parkinson al tener suficiente dopamina para trabajar.

Cabe agregar que los dos medicamentos que se encuentran dentro de esta categoría el principal es la Selegelina, la cual puede retrasar el tratamiento con levodopa hasta por un año más; al utilizar una dosis de 10 mg al día, cuando se administran conjuntamente se prolonga la respuesta de la levodopa. Este efecto provoca una acción neuroprotectora sobre las neuronas dopaminérgicas. Por otro lado está la Rasagilina que puede utilizarse para tratar los síntomas motores de la enfermedad, la cual puede administrarse junto con levodopa o sola.

Por otro lado, se encuentran los inhibidores de la COMT, con referencia a Rahmatian S y Torija G (2017) la enzima COMT descompone la dopamina, al lograr inhibir esta enzima la dopamina se acumula. Dentro de esta categoría farmacológica están la Entacapona y la Tolcapona, las cuales prolongan el efecto de la levodopa, lo cual ayuda a disminuir los periodos de disipación en los que la dosis de levodopa no hace efecto.

Conforme con Kulisevsky., J. (2010) algunas de las ventajas de utilizar inhibidores de la COMT es que aumentan el tiempo 'on' y reducen el tiempo 'off' en los pacientes con fluctuaciones en las dosis totales diarias y/o tomas de levodopa. Aumentan la biodisponibilidad de levodopa e el cerebro. Dentro de sus desventajas se encuentran los efectos secundarios dopaminérgicos, en especial el aumento de las discinesias.

La Amantadina es un antagonista no competitivo de receptores NMDA, de acuerdo con Núñez D (2017) se espera que mejore las discinesias, ésta exhibe efectos antidiscinéticos y esos efectos se atenúan a los ocho meses; al dejar dicho medicamento las discinesias aumentan. La Amantadina es usado solamente en las etapas tempranas, sin embargo, puede utilizarse con la

levodopa o con algún anticolinérgico, el único inconveniente es que después de ciertos meses la eficacia se ve disminuida hasta en un 50%.

Acorde con Kulisevsky., J. (2010) en 1969 se descubrió por casualidad la actividad de la Amantadina para pacientes con Enfermedad de Parkinson, sin embargo, no posee un efecto tan potente como la Levodopa. Por lo general, se administran de 200 a 300 mg/día, no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, pero mejora la transmisión dopaminérgica y posee propiedades anticolinérgicas.

Dentro de sus ventajas es que puede ser utilizada como tratamiento inicial para la Enfermedad de Parkinson cuando la bradicinesia es un problema o cuando se requiere retrasar el inicio de la levodopa, la Amantadina es una buena opción como tratamiento. Su papel como antagonista NMDA ha hecho que sea recomendada como un fármaco para tratar y prevenir las discinesias. Su principal desventaja es su eficacia sintomática limitada ya que el efecto que hace en el temblor es mínimo. Sus efectos secundarios son leves, transitorios y, por lo general, reversibles como edemas maleolares, boca seca, confusión y alucinaciones.

Por último, se encuentran los anticolinérgicos y de acuerdo con Rahmatian S y Torija G (2017) son el Trihexilfenidil, Bztropina y la Etopropazina. El mecanismo de acción de estos tres medicamentos es la disminución de la acetilcolina, lo cual provoca un descenso en el temblor que el paciente presenta. Como todo medicamento, estos no son la excepción y poseen efectos adversos como náuseas, vómitos, confusión, hipotensión, perturbaciones del sueño, entre otras.

De acuerdo con Kulisevsky., J. (2010) los anticolinérgicos se utilizan desde 1867 para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, su efecto principal es disminuir el temblor, la rigidez y la bradicinesia, sin embargo, la respuesta del temblor es muy variables y su efectividad es limitada.

A veces se usa en conjunto con la Levodopa como coadyuvante. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores muscarínicos en el estriado.

Como todos los medicamentos, estos también producen efectos secundarios como sequedad de boca, retención urinaria, alteración sudoral y estreñimiento. Dentro de los efectos secundarios a nivel del Sistema Nervioso Central están los cambios mentales como disminución de memoria, confusión, psicosis y alucinaciones; por lo que estos medicamentos se deben de evitar en pacientes mayores de 60 años o con alteraciones mentales anteriores a la Enfermedad de Parkinson.

A lo largo de los planteamientos hechos y de acuerdo con Kulisevsky., J. (2010), la levodopa es el tratamiento con mayor efectividad sintomática, la mayoría de los pacientes tratados con ésta desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias. Los agonistas dopaminérgicos son mucho más efectivos cuando se utilizan en asociación con la levodopa, además éstas tienen menores probabilidades de producir efectos indeseables de tipo motor, pero los pacientes tratados con agonistas presentan mayor facilidad de efectos indeseables.

Ante todo lo anterior descrito hay que darse cuenta de cuáles son los tratamientos más clásicos en una persona con Enfermedad de Parkinson, sin embargo, los medicamentos van avanzando día con día y las investigaciones abren nuevas oportunidades farmacológicas, lo cual trae consigo una nueva esperanza de vida para los pacientes.

Nuevos Medicamentos

De acuerdo con Rahmatian S y Torija G (2017) hay nuevos medicamentos basados en la dopamina y nuevos inhibidores de la enzima mono-aminoxidasa (MAOB), cada uno de ellos con nuevos beneficios para los pacientes, generando una mejor calidad de vida para cada uno de ellos.

El Stalevo, Ongentys, Rytary y Xadago son algunos de ellos, los cuales se describirán a continuación.

Stalevo.

Este medicamento pertenece a los nuevos fármacos basados en dopamina, donde se combina la Levodopa, la Carbidopa y la Entacapona. La Levodopa es el medicamento más ampliamente utilizado en la enfermedad de Parkinson, la Carbidopa disminuye la mayoría de los efectos adversos de la Levodopa y la Entacapona aumenta los beneficios de la Levodopa. Esta combinación permite que los pacientes tengan una mejoría y así puedan realizar las tareas diarias por sí solas, así como la disminución de los síntomas de la enfermedad.

El Stalevo facilita el tratamiento de los pacientes, ya que los tres medicamentos están en una sola dosis, o sea, en una sola tableta, lo cual permite disminuir el número de tomas al día que necesita el paciente. Actualmente, existen siete presentaciones en forma de comprimidos, contienen de 50 a 200 mg de Levodopa, de 12.5 a 50 mg de Carbidopa y 200 mg de Entacapona. Los efectos secundarios más comunes de este medicamento son discinesias, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, mareos, cansancio, entre otros.

Dentro de los efectos secundarios, también, se encuentra la decoloración de la orina y diarrea, además, no puede administrarse en personas con hipersensibilidad a alguno de los tres componentes principales, tampoco en pacientes con enfermedad hepática grave, glaucoma, feocromocitoma, entre otras. Algunas de las interacciones farmacológicas son con inhibidores de la monoaminoxidasa, o sea, antidepresivos.

Ya se le han hecho estudios de bioequivalencia a este medicamento para demostrar que produce las mismas concentraciones en sangre que la Levodopa, Carbidopa y Entacapona si estos se administrarán individualmente. Al poseer mayores beneficios y menos riesgos su aprobación se dio y de esta manera el paciente con Enfermedad de Parkinson presenta menos problemas motores al final de cada dosis administrada.

Figura XI. Presentación de Stalevo



Nota: Imagen tomada de Rahmatian S y Torija G (2017)

Ongentys.

Este nuevo fármaco tiene como indicación la combinación con otros tratamientos tradicionales de levodopa e inhibidores de dopa-descarboxilasa para tratar pacientes adultos con la enfermedad de Parkinson, los cuales presentan alteraciones motoras y que no son controladas con

otras combinaciones farmacológicas. El principio activo de este producto innovador es la Opicapona, la cual restaura los niveles de Dopamina en el cerebro.

Actúa directamente en las partes del cerebro donde se controla el movimiento y la coordinación, ya que produce mejoría en los efectos de la Levodopa al bloquear una enzima llamada catecol-ometiltransferasa, esto produce una activación de la Levodopa por un mayor tiempo. Ongentys tiene presentación de cápsulas, ya sea de 25 mg o 50 mg por vía oral, se recomienda la dosis de 50 mg para tomarla solo una vez al día antes de acostarse.

Los estudios en fase III han demostrado eficacia en la reducción de los periodos de inmovilidad en comparación con el placebo sin aumento de las discinesias y presentando un buen perfil de seguridad. Un estudio completo de desarrollo clínico respalda la aprobación de la Comisión Europea, la cual lanzó el medicamento en 2016 y 2017 en Europa. Este medicamento es una muy buena opción de tratamiento adyuvante, al ser totalmente seguro.

Rytary.

Este es una formulación multiparticulada de liberación prolongada de Carbidopa/levodopa, la cual fue diseñada para producir concentraciones plasmáticas prolongadas de levodopa en el sistema del paciente. Se le han practicado diversos estudios para evaluar su seguridad y eficacia para tratar la Enfermedad de Parkinson, tanto en pacientes con una enfermedad iniciando o ya avanzada.

Su utilidad clínica fue estudiada y la levodopa alcanza un pico plasmático en una hora y ésta se mantiene durante mucho tiempo más, hasta un 10% después de 10 horas de su administración, razón por la cual entre la concentración máxima y mínima hay muy poca variación, lo cual permite

tener niveles en sangre de mayor estabilidad, lo que permite la mejoría en las fluctuaciones motoras y en las discinesias de los pacientes.

De acuerdo con los razonamientos que se han venido estudiando de Rahmatian S y Torija G (2017), para determinar el potencial farmacológico del Rytary, se trataron a 381 pacientes, quienes no tenían ninguna medicación previa, recibieron el medicamento o placebo 3 veces al día por 30 semanas, observándose mejoría significativa en aquellos que recibieron el medicamento, tuvieron independencia para lograr realizar sus actividades de la vida diaria y una afectación motora baja.

El medicamento fue administrado en tres dosis diferentes, de 145 mg, 245 mg y 390 mg tres veces al día como ya se mencionó. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, cefalea, mareos e insomnio. Aquellos que recibieron el medicamento comparado con la terapia de levodopa clásica, lograron 1.17 horas más de tiempo en acción (ON), el tiempo en reposo (OFF) se redujo de 6 horas a 4 horas y 5 horas con el placebo.

Comparando la equivalencia de dosis se puede decir que es más o menos el doble, ya que de Levodopa tradicional 100 mg equivalen a 200 mg de Rytary. La mayoría del tiempo ON se dio sin discinesias incapacitantes, además de tener mejoría en su afectación motora y calidad de vida en general, sin embargo, no existe diferencia alguna entre los efectos secundarios, aproximadamente el 40% de los pacientes los presentan con cualquiera de los dos tratamientos.

Cabe agregar que el Rytary resulta superior frente a Stalevo (Levodopa/Carbidopa/Entacapona), presentando una reducción del porcentaje del tiempo OFF durante el día, más de 1 hora de diferencia. Se mejoraron aspectos importantes como la calidad de vida, autonomía y grado de afectación motora durante el tiempo ON, además de ser bien tolerada, siendo las náuseas el efecto secundario más común entre los pacientes.

Por todo ello, se encuentra una nueva formulación eficaz, tanto en pacientes en estadios iniciales mejorando la afectación motora, autonomía y calidad de vida como en pacientes con Parkinson avanzado, reduciendo el tiempo OFF diario en unas 2 horas sin producir discinesias incapacitantes. Es más eficaz que la levodopa convencional y que la combinación Levodopa/Carbidopa/Entacapona, bien tolerada, requiere menos tomas al día y es preferida por los pacientes en estudio.

Xadago.

El principio activo de éste es la Safinamida, es la primera molécula en los últimos 10 años que es aprobada por la Comisión Europea para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Los primeros países de lanzamiento fueron Suiza y Alemania y el tercer país es España. El Xadago es una nueva entidad química que tiene como mecanismo de acción un proceso único, ya que inhibe reversible y selectivamente la enzima MAO-B, además de bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje y así lograr la liberación anormal de glutamato.

Sus diversos estudios han demostrado su eficacia, controlando los síntomas y todas las complicaciones motoras a largo plazo, además de mantener su efecto a un largo plazo; más de 2 años. La Safinamida tiene efectos notables en las fluctuaciones de periodo ON/OFF, pero sin aumentar el riesgo de desarrollar discinesias, este efecto se debe a que posee dos mecanismos de acción, al actuar, tanto en las vías dopaminérgicas como en las glutamatérgicas.

La Xadago tiene efectos secundarios leves, su uso es mucho más sencillo ya que consiste en una sola toma al día, no posee interacciones farmacológicas graves y además, no posee restricciones

alimentarias para su uso, por lo que puede administrarse en cualquier hora del día. Sus efectos secundarios más comunes son insomnio, mareos, dolor de cabeza, hipotensión ortostática y caídas. Este no debe utilizarse en pacientes con enfermedades hepáticas o con patologías oculares.

Figura XII. Presentación del Xadago



Nota: Imagen tomada de Rahmatian S y Torija G (2017)

Efectividad del cannabis en la enfermedad del Parkinson

El uso del Cannabis en general produce efectos secundarios, como todos los medicamentos utilizados en una terapia farmacológica, estos efectos son muy variados y se deben a la afinidad que tiene el cannabis con los receptores endocannabinoides y al mezclarse con receptores adrenérgicos. Casadiego y Lastra (2015), afirman que “el riesgo de desarrollar psicosis a través del consumo de cannabinoides sintéticos es más alto que con el cannabis, debido a que éste no sólo tiene una menor acción en los receptores, sino que además, tiene componentes con propiedades antipsicóticas”.

Con referencia a lo anterior, el uso recreativo de los cannabinoides sintéticos es un fenómeno complejo y para facilitar su comprensión y aceptación es necesario combinar esfuerzos científicos y políticos, sin embargo, a veces las investigaciones son poco útiles, ya que algunos cannabinoides están en constante cambio por las distintas regulaciones de los diferentes países. Esto no quiere decir que no se deba analizar su potencial en la salud.

Tabla VI. Efectos deseados y efectos adversos del uso de cannabinoides sintéticos

Efectos Deseados	Efectos adversos
	Neuropsicológicos: Psicosis, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, suicidio, alteraciones de la memoria, dependencia, alucinaciones, ataque de pánico.

Euforia, relajación, desinhibición, alteración de la percepción, alteración de consciencia	<p>Cardiovasculares: Hipertensión, taquicardia, dolor de pecho, infarto de miocardio, arritmia.</p> <p>Neurológicos: convulsiones generalizadas, somnolencia, reflejos, dolor de cabeza.</p> <p>Gastrointestinales: náuseas, vómito, anorexia, incremento del apetito.</p>
--	--

Nota: Tabla tomada de Casadiego y Lastra (2015)

Tabla VII. Comparación de los efectos secundarios a nivel sintético y natural

Efecto adverso	Cannabinoides sintéticos		Marihuana	
	Total: 418	%	Total: 99	%
Taquicardia	153	36.6	13	13.1
Agitación	80	19.1	8	8.1
Somnolencia	73	17.5	14	14.1
Vómito	62	14.8	8	8.1
Alucinaciones	47	11.2	2	2
Hipertensión	40	9.6	3	3
Náusea	39	9.3	3	3
Confusión	37	8.9	7	7.1
Mareo	37	8.9	3	3
Dolor de pecho	29	6.8	9	9.1

Nota: Tabla tomada de Casadiego y Lastra (2015)

De los anteriores planteamientos se deduce que el descubrimiento y estudio de los sistemas endocannabinoides, de los ligandos endógenos y exógenos y de los receptores cannabinoides, han ayudado y contribuido a que en la actualidad se tenga la iniciativa de especificar todos los conocimientos con fines terapéuticos del cannabis. Conforme con Casadiego y Lastra (2015): “se intenta dilucidar si el sistema cannabinoide está implicado en la aparición y/o mantenimiento de estados patológicos en los seres humanos”.

La Enfermedad de Parkinson es de gran interés para la sociedad y, por ende, del campo médico, al ser una enfermedad neurodegenerativa que afecta la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales y la sustancia nigra. Tal y como se ha visto el campo médico se enfoca en precursores de la dopamina como la Levodopa, aunque se ha visto que con el tiempo su uso pierde eficiencia por lo que el paciente inicia de nuevo con la aparición de movimientos involuntarios.

De acuerdo con Fraguas, Fernández y Torres (2014),

El potencial terapéutico de los cannabinoides presenta controversia, ya que hay estudios que indican que son capaces de mejorar los síntomas parkinsonianos al incrementar la transmisión dopaminérgica, otros indican que carecen de efecto. Lo que sí está más esclarecido es su capacidad para revertir la discinesia producida por Levodopa. (p.570)

En algunos países como Estados Unidos, California y Canadá el uso de la marihuana con fines medicinales está autorizado, Conforme con Fraguas, Fernández y Torres (2014), ya hay medicamentos a base de cannabinoides, los cuales ya son comercializados en diversos países, como: Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel, Portugal y Nueva Zelanda. Estas formulaciones son:

- Marinol: son cápsulas de dronabinol (THC sintético)

-Sativex: spray en formas de aerosol de administración oral que contiene THC y CBC, de administración oral que contiene THC y CBD.

-Cesamet: éste son cápsulas duras de nabilona, análogo sintético de THC.

En el estudio de Díaz, Mojica, Ramírez, Hallida y Novoa (2012), se describe que la marihuana actúa sobre los receptores cannabinoides y que su uso espontáneo en pacientes con Enfermedad de Parkinson mejora sus síntomas, donde el 14% de los pacientes con dicha enfermedad reportó alivio en las disquinesias dopaminérgicas inducidas con el uso de cannabis, además, se demuestra que estas sustancias producen efectos duraderos sobre las funciones neuropsicológicas.

La administración de cannabis da como resultado la manifestación de síntomas de la Enfermedad de Parkinson, como acinesia, bradicinesia, rigidez, temblor, alteraciones en la marcha y posturas anormales, que se presentan por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas-melanizadas ubicadas en la sustancia negra.

La calidad de vida de las personas con la Enfermedad de Parkinson es uno de los temas más importantes para estudiar, ya que los pacientes poseen necesidades básicas y ser atendido por otra persona es algo que a nadie le gusta, es, por esta razón, que se estudia ampliamente la

enfermedad y así descubrir cómo mejorar la calidad de vida de ellos, conforme con Mínguez, García, Solís, y Jordán, (2015) las actitudes ante la medicación es uno de los pilares más importantes, y por esta razón, se estudian los pacientes y se les hace el siguiente cuestionario para ser analizado:

Tabla VIII. Cuestionario sobre las actitudes ante la medicación

<p>1- ¿Piensa que su tratamiento para el Parkinson es fácil de tomar?</p> <p><input type="checkbox"/> Muy fácil</p> <p><input type="checkbox"/> Mas o menos fácil</p> <p><input type="checkbox"/> Nada fácil</p>
<p>2- ¿Ha recibido indicaciones precisas de cómo tomar su medición para el Parkinson?</p> <p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No lo se</p>
<p>3- ¿Son las instrucciones de cómo tomar su medicación para el Parkinson un inconveniente para usted?</p> <p><input type="checkbox"/> Muy inconveniente</p> <p><input type="checkbox"/> Mas o menos inconveniente</p> <p><input type="checkbox"/> No son un inconveniente</p>

4- ¿Alguna vez se olvida de tomar su medicación para el Parkinson?

- Nunca
- A veces
- A menudo

5- ¿Cómo se encuentra de motivado para tomar su medicación para el Parkinson?

- Muy motivado
- Un poco motivado
- Nada motivado

6- ¿Qué le motiva a tomar su medicación para el Parkinson?

- Mi médico
- La gente de mi entorno
- Tengo miedo de empeorar
- Para mantener la salud mental
- Es fácil de tomar
- No hay nada en particular

7- “Mi medicación para el Parkinson es importante para mi salud”

- Si, completamente de acuerdo
- Más o menos de acuerdo
- No, en absoluto

Nota: Tomada de Mínguez, García, Solís, y Jordán, (2015)

Hechas las consideraciones anteriores, Mínguez, García, Solís, y Jordán, (2015) establecen que,

La mayoría (73,7%) de los pacientes consideran que su medicación es muy fácil de tomar, y el 94,7% han recibido por parte del personal sanitario, las indicaciones precisas para su correcto uso. Un 48,4% declaraban que no se olvidaban nunca de tomar su medicación, mientras que se olvidaba a menudo el 2,1%. Un 69,5% de los pacientes declararon sentirse muy motivados para tomar su medicación. El 50,5% contestaron que la mayor motivación para tomar su medicación es el miedo a empeorar. Un 92,6% está convencido de que su medicación para el Parkinson es importante para su salud. (p.4)

Según Kairuz (2015), la Enfermedad de Parkinson se caracteriza por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, lo cual reduce los niveles de dopamina, lo que produce síntomas motores como lentitud y escasez de movimientos, temblor, rigidez muscular y trastornos del equilibrio como alteraciones en la marcha y caídas,

sintomatologías que producen un factor de riesgo extra por la edad de los pacientes, ya que la mayoría son adultos mayores.

Con el pasar de los años las opciones de tratamiento han ido aumentando para la Enfermedad de Parkinson, tanto para aquellos pacientes que están en una etapa temprana como en una etapa tardía, los cuales presentan síntomas, tanto motores como no motores. El medicamento más común es la Levodopa la cual es una terapia sintomática, donde su uso crónico ha demostrado generar complicaciones motoras y discinesias, razón por la cual se buscan y se desarrollan nuevas moléculas no Dopaminérgicas y que sean capaces de disminuir las fallas motoras y así restaurar la transmisión dopaminérgica.

Con referencia a lo anterior es que se estudia el sistema endocannabinoide, que de acuerdo a Kairuz (2015),

Tolera alteraciones neuroquímicas y neurofisiológicas cuando los niveles de dopamina se reducen y así se involucran mecanismos de señalización en regiones cerebrales relacionadas con el control motor y la neuroprotección; como consecuencia en la señalización dopaminérgica, endocannabinoides y receptores CB1 podrían ser regulados en los ganglios basales (red neuronal que coordina la actividad de diferentes regiones corticales que participan en el control de movimiento) y las terapias actuales se dirigen a aumentar la transmisión dopaminérgica en esa zona. (p.20)

Se han realizado diversas investigaciones sobre el uso del cannabis en la Enfermedad de Parkinson, algunas de ellas se han elaborado en animales, de acuerdo con Kairuz (2015), “dichos estudios sugieren que algunos cannabinoides muestran eficacia en la neuroprotección sobre

neuronas de dopamina, por medio de una acción antioxidante, antiinflamatoria o antiexcitotóxica” (p. 20)

Por otra parte se realizaron dos estudios más, el primer estudio se enfocó en los síntomas no motores de la enfermedad, se le efectuó a 22 personas con la Enfermedad de Parkinson, a los cuales se les administró THC inhalado por combustión, sus resultados apuntan que el cannabis podría tener un lugar en el tratamiento de la enfermedad, pues hubo mejoras significativas en puntuaciones de sueño, dolor y temblor; además de no demostrar efectos secundarios.

El segundo estudio se enfocó en los síntomas psicóticos presentes en la Enfermedad de Parkinson, se le realizó a seis pacientes, en este caso se les administró cannabidiol (CBD), y se observó que hubo una disminución en los síntomas evaluados por la Escala Breve de evaluación Psiquiátrica, no empeoró la función motora y no se observaron efectos adversos durante el tratamiento, es otras palabras el cannabis en este caso es eficaz, seguro y bien tolerado para el tratamiento de psicosis en la enfermedad.

En ese mismo sentido y de acuerdo con el estudio de Rivera y Parra (2016), es factible que los receptores cannabinoides interactúen al mismo tiempo con neurotransmisores dentro del Sistema Nervioso Central y de esta manera realicen un efecto fisiopatológico aún más complejo. Los compuestos cannabinoides activan los receptores CB1 y CB2 en distintos lugares del cerebro y, por ende, producen diversas funciones de acuerdo con su localización, tal y como se ve en el siguiente cuadro,

Tabla IX. Concentración de receptores CB1 en el cerebro y su función

Región Cerebral	Función
Alta densidad CB1	
Sustancia Nigra	Gratificación, adicción, función motora dopaminérgica
Cerebelo	Coordinación y control motor
Globus pallidus	Movimiento voluntario, tono muscular
Núcleo caudado	Aprendizaje, sistemas de memoria, control motor
Moderada densidad CB1	
Corteza cerebral	Proceso de toma de decisiones, cognición, conducta emocional
Putamen	Movimiento, aprendizaje, tono muscular
Amígdala	Ansiedad y estrés, emoción y miedo, dolor
Hipocampo	Memoria y aprendizaje
Baja densidad CB1	
Hipotálamo	Control neuroendocrino, apetito, temperatura corporal
Mínima o ausente densidad CB1	
Mesencéfalo	Diversas funciones motoras, sensoriales y autonómicas
Región pontina	Diversas funciones motoras, sensoriales y autonómicas
Médula oblongata	Diversas funciones motoras, sensoriales y

	autonómicas
Tálamo	Diversas funciones motoras, sensoriales y autonómicas

Nota: Tomada de Rivera y Parra (2016)

Es por esto que la industria farmacéutica ha producido extractos orales de cannabis para lograr su máximo potencial terapéutico. La administración de éste es vía oral, tanto en tabletas para adultos y en aceite como uso pediátrico, ya que esta vía de administración produce mejores efectos. La duración de su efecto es de aproximadamente 2 a 3 horas, donde la concentración plasmática máxima ocurre en los primeros 10 minutos y disminuye a 60% en los 15 minutos siguientes y 20% en los próximos 30 minutos.

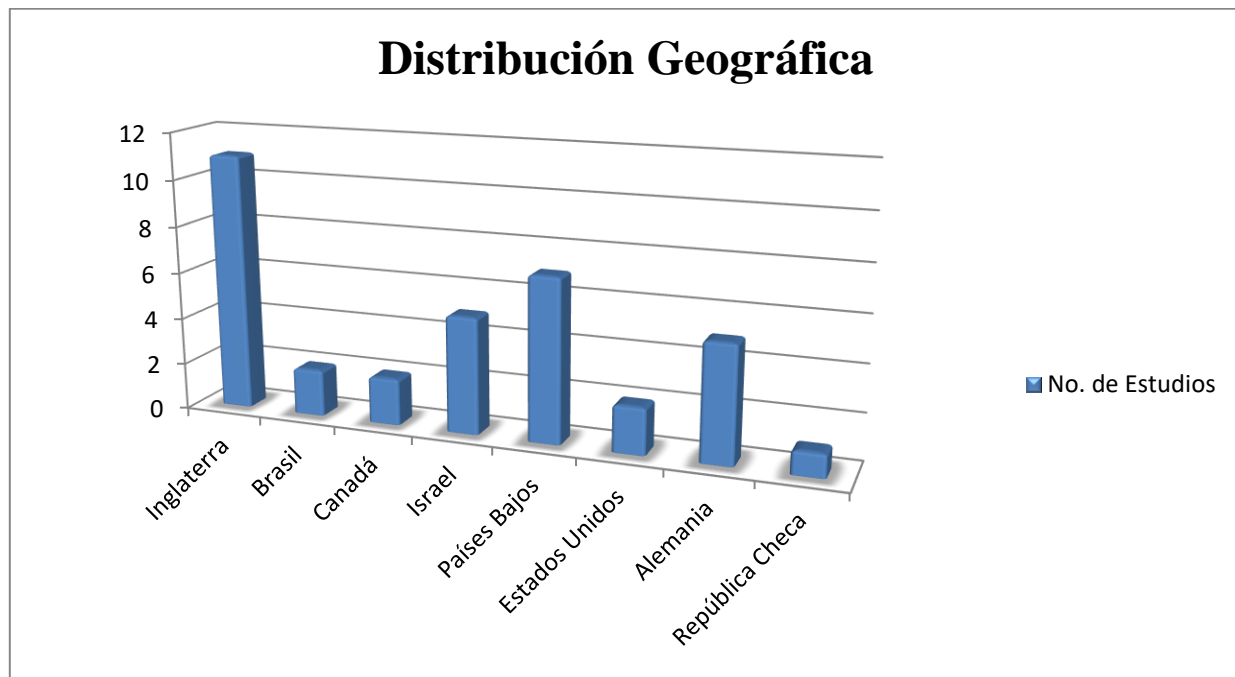
Beneficios del cannabis en la calidad de vida de los pacientes con Parkinson

Los beneficios del uso de Cannabis se logran solamente con los avances en las investigaciones realizadas, las cuales estudian el uso terapéutico de los cannabinoides, tanto sintéticos como naturales, utilizando avances clínicos, evidencia científica y todos los resultados obtenidos hasta el momento, para de esta manera lograr determinar los beneficios para cada uno de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, sin importar su edad, estado económico, nacionalidad o sexo.

En el estudio realizado por Kairuz (2015) se analizaron todos aquellos países que han realizado investigaciones sobre el cannabis, pacientes con Enfermedad de Parkinson y sustancias utilizadas como tratamiento. Los países con estudios fueron Inglaterra, Países Bajos, Israel, Canadá,

Estados Unidos, Alemania, Brasil y República Checa, con un total de estudios de: 11, 2, 2, 5, 7, 2,5 y 1 respectivamente, tal y como se muestra en la siguiente gráfica,

Gráfica I. Distribución geográfica de los estudios clínicos sobre usos terapéuticos del cannabis



Nota: Gráfica tomada de Kairuz (2015)

Las propiedades con beneficios de las sustancias cannabinoideas en enfermedades neurodegenerativas, se sintetizan a través de mecanismos en los cuales se cumple una función

neuroprotector, reduciendo la excitotoxicidad, la neuroinflamación, sus propiedades antioxidantes y su acción agonista de la acetilcolina, acorde con Casadiego y Lastra (2015),

Cuando hay una sobreproducción de glutamato, éste activa los receptores NMDA, AMPA y Kainato, permitiendo la entrada de calcio a la célula, el cual, en grandes cantidades, genera daño excitotóxico. La estimulación de sistemas cannabinoides evita esta sobreproducción de glutamato, por lo que se convierten en antagonistas de estos receptores y previenen la neurotoxicidad que se genera en estos casos.

Por su parte, la neuroinflamación se da cuando hay una constante producción de citoquinas por parte de las células gliales, ya que se producen moléculas proinflamatorias. En estos casos, los cannabinoides pueden reducir la producción de estas citoquinas, gracias al control de la migración de células microgliales y la modulación de la toxicidad de éstas.

Otra de las complicaciones que generan daño neuronal es la alteración en las mitocondrias de los complejos de proteínas en la cadena respiratoria, que puede llevar a un escape de electrones, permitiendo la producción de especies radicales de oxígeno que exceden la capacidad antioxidante de la célula. En estas circunstancias, se crean condiciones de neurotoxicidad en la célula que pueden ser atenuadas con antioxidantes, como por ejemplo, el CBD y el THC, que han dado resultados como agentes antioxidantes.

El sistema cannabinoide tiene un papel modular importante en diversos procesos fisiológicos, principalmente a nivel del sistema nervioso, metabolismo energético, sistema inmune y

sistema endocrino. De acuerdo con Fraguas, Fernández y Torres (2014) “a nivel nervioso una de las acciones más estudiadas y establecidas de los cannabinoides es la neurotransmisión, la activación de los receptores CB1 produce una inhibición de la liberación de neurotransmisores como GABA, Glutámico, Serotonina, Noradrenalina, Dopamina y Acetilcolina.” (p.564)

Hecha la observación anterior, éste sería precisamente el mecanismo por el cual el sistema cannabinoide regula la plasticidad neuronal, produciendo efectos fisiológicos a nivel de memoria, aprendizaje, funciones motoras y repuestas al dolor y control del apetito. Por otro lado, el efecto que ejercen sobre el sistema endocrino es tipo inhibitorio, donde se actúa sobre el sistema hipotálamo-hipófiso-gonadal, es decir, produciendo una disminución de la secreción de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH).

En cuanto al metabolismo energético se debe destacar el papel orexigénico que presentan los cannabinoides, tal y como lo establece Fraguas, Fernández y Torres (2014),

El papel que tiene el sistema endocannabinoide en la regulación del apetito y del metabolismo energético se debe en gran parte a su acción sobre la quinasa activada por adenosina 5' -monofosfato (AMPK). La AMPK actúa como sensor del estado energético celular y es activada por cualquier estímulo que reduzca los niveles de ATP aumentando los de AMP. Su activación pone en marcha reacciones catabólicas mientras que inhibe vías anabólicas.

Los cannabinoides estimulan AMPK en el hipotálamo, induciendo un aumento del apetito, mientras que inhiben la AMPK del hígado y tejido adiposo produciendo efectos lipogénicos y diabetogénicos. La activación de receptores CB2 también

conduce a un efecto inmunomodulador, estimulándose la proliferación de linfocitos B, linfocitos T y la liberación de citosinas.

Abarca y Flores (2007) afirman que el cannabis se puede convertir en un análogo de la morfina, ya que sus efectos secundarios son menores, sin embargo, el cannabis al tener tantas estructuras químicas puede causar trastornos de las facultades motoras, por lo que lo ideal es fabricar un fármaco que retenga las propiedades analgésicas de D-9-THC y de esta manera no causar efectos desfavorables.

En este mismo orden y dirección Abarca y Flores (2007) afirman que,

Estos efectos son mejor establecidos para el THC, el cual es uno de los más abundantes cannabinoides de la marihuana. Debido al renovado interés que se ha mostrado en los últimos años en la planta *Cannabis sativa*, por parte del cuerpo médico y de gran cantidad de pacientes en el mundo que son portadores de diversas enfermedades crónicas, se están realizando nuevos y mejores estudios en busca de un posible uso terapéutico de sus derivados.

En 1937, se promulgó en Estados Unidos, la ley del impuesto a la marihuana, lo que hizo que su uso con fines médicos se redujera sustancialmente, hasta que fue removida de la farmacopea en 1941. En Costa Rica, su uso y comercialización con fines médicos está restringido, entre otros, por la Ley General de Salud, en los artículos 125, 127 y 128.7

El interés científico por esta planta y sus derivados aumentó significativamente en los primeros años de la década de los 90, con la descripción de los dos receptores específicos de los cannabinoides el CB1 y el CB2.⁴ Los cannabinoides son productos liposolubles, con especial tropismo por el sistema nervioso central, con efectos depresores o sedantes. Cuando el organismo los metaboliza, se obtienen sustancias estimulantes y euforizantes.

El receptor CB1 fue mapeado predominantemente en el cerebro con una mayor densidad en el hipocampo, ganglios basales y cerebelo. También, se ha descubierto en otras áreas que son las responsables de la ansiedad, el dolor, la sensopercepción y la coordinación motora, lo que demuestra así una correlación entre la localización del receptor en el cerebro y los efectos atribuidos al cannabis. El receptor CB2 se ha descrito en el bazo y en las células inmunológicas (macrófagos, linfocitos T y B) lo que sugiere su influencia en el sistema inmune.

Actualmente, debido a los efectos potencialmente beneficiosos atribuidos a la marihuana, pacientes alrededor del mundo portadores de enfermedades, se arriesgan a severas penas para adquirir el cannabis, pues la encuentran más útil que los medicamentos legalmente disponibles.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La Enfermedad de Parkinson es un padecimiento que día con día afecta a más personas a nivel mundial, su terapia farmacológica más básica es la Levodopa, la cual, no es capaz de mejorar síntomas como bloqueo de movimiento, inestabilidad postural, disfunción autonómica y demencia, cuando la enfermedad se va agravando, por otro lado la Apomorfina funciona como monoterapia en estadios tempranos de la enfermedad y posee efecto neuroprotector, sin embargo, su efectividad sintomática es menor que la Levodopa.

Otro fármaco es la Selegelina, que prolonga la respuesta de la Levodopa hasta por un año, la Entacapona y Tolcapona prolongan el efecto de la Levodopa y su efectividad es buena aumentando el tiempo “on” y reduciendo el tiempo “off”. Por último los anticolinérgicos disminuyen el temblor, rigidez y la bradicinesia, sin embargo, la respuesta del temblor es muy variable y su efectividad limitada.

Se han creado nuevas combinaciones de fármacos como el Stalevo que contiene tres distintos principios activos, los cuales disminuyen los síntomas y aumentan los beneficios del paciente, el Ongentys que restaura los niveles de Dopamina en el cerebro, mostrando eficacia al controlar el movimiento y la coordinación. Otro de los nuevos fármacos es el Rytary que mejora las fluctuaciones de los pacientes y las discinesias, y el Xadago con una gran eficacia al controlar los síntomas y todas las complicaciones motoras a largo plazo.

A pesar del esfuerzo por crear nuevas combinaciones, a veces, esta terapia no es suficiente para el paciente, por lo que se opta por una terapia natural del *Cannabis sativa*, el desarrollo de productos derivados de esta planta abre nuevos horizontes terapéuticos, mejorando los síntomas de

la enfermedad al aumentar la transmisión dopaminérgica. Su efectividad se muestra en la neuroprotección de las neuronas de dopamina, al poseer acciones antioxidantes, antiinflamatorias y antiexcitotóxicas. Se mejora el sueño, dolor y temblor, lo cual convierte este tratamiento en una opción segura, eficaz y bien tolerada por los pacientes.

El potencial terapéutico del *Cannabis sativa* brinda al paciente un rápido alivio de su sintomatología, una mejor calidad de vida y una buena aceptación por parte de éste. Sus propiedades antioxidantes ayudan a mejorar la función celular regida por la Dopamina y su acción agonista de la acetilcolina mejora la función motora, beneficios del cannabis que aumentan la calidad de vida al disminuir los dolores musculares y retrasando el rápido progreso de los movimientos involuntarios.

Sin embargo, ante la sociedad este potencial se convierte en una controversia, tanto cultural, social y legal, lo cual se debe al abuso que la planta ha tenido para diversas actividades recreativas y que alertan sobre su uso, ya que no se cuenta con un protocolo de manejo de intoxicaciones agudas, por lo que se recomienda continuar con las investigaciones del tema, estudiando sus efectos a corto y largo plazo.

Por último, se recomienda al Colegio de Farmacéuticos y todos sus profesionales a estudiar con profundidad los mecanismos de regulación de la producción y distribución de sustancias con Cannabis y así determinar la contribución que darán a la Salud del país, Costa Rica al no tener legalizada dicha sustancia impide que los pacientes adquieran una mejor calidad de vida para ellos y sus familiares, siendo el Cannabis una alternativa real a los fármacos tradicionales.

Referencias

- Abarca, Z., y Flores, G.(2007). Uso terapéutico de Cannabinoides bajo prescripción médica. Departamento de Medicina Legal. Poder Judicial. San Joaquín de Flores, Heredia, Costa Rica.
- Arias (1999). Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. Universidad de Panamá.
- Benítez, M. (2017).Terapias alternativas con cannabis en ansiedad y sintomatología relativa al sistema nervioso central. Universidad de Sevilla.
- “Beneficios” (s. f.). En: *Significados.com*. Disponible en: <https://www.significados.com/beneficios/>
Consultado: 16 de junio de 2018, 12:01 am.
- Casadiego, A., y Lastra, S. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia. pp 501-508.
- Chana (2010). Enfermedad de Parkinson. Centro de Trastornos del Movimiento. Ediciones Eva Ramírez Zlatar EIRL. Primera edición. Santiago de Chile.
- Dávila, E., Rubí, R. y Mateo, A. (2008). La situación de la enfermedad afectada por la enfermedad de Parkinson. Sus necesidades y sus demandas. Madrid, España: Artigraf.SA
- Díaz, E., Mojica, M., Ramírez, A., Hallida, K., y Novoa, C.(2012). Alteraciones Neuropsicológicas de un paciente con enfermedad de Parkinson y antecedentes de consumo de sustancias Psicoactivas. Universidad de San Buenaventura, Bogotá, Colombia.

- Ebnezar (2010). Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Jaypee Brothers Medical Publishers, Jhartze, Ciencias Médicas. Primera Edición. México.
- Fajardo y Hernández. (2012). Definiciones y conceptos fundamentales para el mejoramiento de la calidad de la atención a la salud. Primer edición. México, D.F.
- Ferreira. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Pub Med.
- Fuente, R., Álvarez, D., Rodríguez, R., Ramos, L., Prospero, O., Mesa, F., Zabicky, G., y Melgar, M. (2015). Marihuana y Salud. Universidad Nacional Autónoma de México. Primera edición. México D.F.
- Fraguas, A., Fernández, M., y Torres, A. (2014). Cannabinoides: una prometedora herramienta para el estudio de nuevas terapias. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. pp 556-557.
- García, C., Banderas, L., y Holgado, M. (2015). Neuroprotective Effect of Cannabinoids in Neurodegenerative Disease. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Ars Pharm. pp. 77-87.
- Hilal, R. Brunton, L (2015). Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central. Manual de farmacología y terapéutica. Segunda edición. New York, NY: McGraw-Hill.
- Hoehn, M., y Yahr, M. (2013). The Hoehn and Yahr Scale [European Parkinson Association]. Recuperado de <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/indepth/parkinsonsdisease/rating-scales/hoehn-and-yahr/>

- Hurtado, F., Cárdenas, F., Cárdenas, M., y León, L. (2016). La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. Universidad de los Andes, Colombia.
- Kairuz, M. (2015). Revisión sistemática de estudios clínicos sobre el consumo de cannabis con fines Terapéuticos entre los años 2005 – 2015. Investigación documental. Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Kulisevsky., J. (2010).Guíaterapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.
- Micheli (2006). Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Editorial Médica Panamericana. Segunda edición. Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Mínguez, S.,García, S., Solís, J., y Jordán,J. (2015).Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. Revista Duazary. Colombia. pp 133- 139.
- Nestler, E. Hyman, E. Holtzman, D y Malenka, R (2015). Neurotransmisores atípicos. Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica. New York, NY: McGraw-Hill.
- Núñez, D. (2017). Eficacia de las terapias complementarias y/o alternativas al tratamiento convencional de la enfermedad de Parkinson. Universidad de Jaén. Facultad de ciencias de la Salud. España.
- Primer. (2015). Reforma de la ley de drogas en Costa Rica: guía básica. Recuperado de <https://www.tni.org/es/publicacion/reforma-de-la-ley-de-drogas-en-costa-rica-guia-basica>
- Ramírez, K., y Fornaguera, J.(2017). Estandarización de un protocolo de inmunohistoquímica para detectar microglia del cerebro de ratas de la cepa Wistar. Centro de Investigación en

- Neurociencias, departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Rahmatian, S., y Torija, G (2017). Enfermedad de Parkinson. Últimos avances en el tratamiento. Universidad Complutense. Madrid, España.
- Rivera, V., y Parra, M.(2016). Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales. Hospital México Americano, Universidad de Guadalajara, México.
- Rivera, P. (2016). La enfermedad del Parkinson y las sustancias químicas. TEC, Centro Académico de Alajuela, Costa Rica.
- Rodríguez, R (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Salud Mental. Volumen 35, No. 3. pp. 247-254.
- Salawu, F., Olokoba, A., y Danburam, A. (2010). Current management of Parkinson's disease. *Annals of African Medicine*, 9(2), 55–61. doi:10.4103/1596-3519.64743
- Sequeira, C., y Arias, D. (2014). Presencia de pesticidas en la dieta como factor de riesgo para el Parkinson esporádico. *Revista médica de la Universidad de Costa Rica*, San José, Costa Rica. Volumen 7, número 2, artículo 4.
- Tarsy (2014). Surgical treatment of Parkinson disease [Internet]. En Walthman MA: UpToDate; [Acceso 28/6/2018].
- Weiner, Shulman y Lang (2001). La enfermedad de Parkinson, Una guía completa para pacientes y familiares. Editorial Paidós. Barcelona.

- Wesseling, C., Román, N., Quirós, I., Páez, L., García, V., Mora, A., Juncos, J., y Steenland, K. (2013). Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program, Global Health Action. Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.
- Zuardi (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28, nº 2.
- Zúñiga, C. (2014). Efecto de un método de entrenamiento contraresistencia para mejorar la capacidad funcional y calidad de vida en un grupo de personas con enfermedad de Parkinson Idiopático. Tesis de la Universidad Nacional. Heredia, Costa Rica.