

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016; 16(Suppl2):e6974 doi: 10.5867/medwave.2017.6974

¿Son efectivos los cannabinoides en la enfermedad de Parkinson?

Autores: Gonzalo A Bravo-Soto[1,2], Carlos Juri[2,3]

Filiación:

[1] Centro evidencia UC, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: cajuri@gmail.com

Citación: Bravo-Soto GA, Juri C. Are cannabinoids effective for Parkinson's disease?. *Medwave* 2016; 16(Suppl2):e6974 doi: 10.5867/medwave.2017.6974

Fecha de envío: 27/5/2017

Fecha de aceptación: 5/6/2017

Fecha de publicación: 16/6/2017

Resumen

Se postula que los cannabinoides pudieran tener beneficios en la enfermedad de Parkinson. No obstante, su real efectividad clínica aún es discutida. Para responder a esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Identificamos seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen ocho estudios, de los cuales cuatro corresponden a ensayos aleatorizados. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que los cannabinoides probablemente no disminuyen los síntomas ni las discinesias, y se asocian a efectos adversos frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Problema

El concepto de cannabinoides engloba a los compuestos orgánicos que interactúan con los receptores de cannabinoides del organismo. Estos son en general metabolitos activos de la planta cannabis, y serían los que explicarían sus efectos farmacológicos en el ser humano. Las teorías para justificar el efecto de estos fármacos en la enfermedad de Parkinson apuntan a alteraciones en el sistema endocannabinoide cerebral, tanto en *substantia nigra*, como caudado y putamen. No obstante, no está claro cuáles son sus reales efectos clínicos en esta enfermedad.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Los cannabinoides probablemente no disminuyen los síntomas ni las discinesias, y se asocian a efectos adversos frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemónikos más abajo.</p>	<p>Encontramos seis revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6] que en conjunto incluyen ocho estudios primarios que responden a la pregunta de interés [7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14], de los cuales cuatro [7],[8],[12],[13] corresponden a ensayos controlados aleatorizados. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Se incluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson con o sin complicaciones motoras, en especial discinesias. No obstante, no se detalla la proporción de pacientes con compromiso cognitivo y con otras manifestaciones no motoras.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Un ensayo utilizó extracto de cannabis sativa (tetrahidrocannabinol 2,5 mg con 1,25 mg de cannabidiol) [7], un ensayo utilizó cannabidiol 75 a 300 mg al día [8], un ensayo utilizó agonista del receptor de cannabinoides 1 (SR141716) 20 mg al día [12] y otro ensayo utilizó nabilona oral 0,03 mg/kg al día [13]. Todos los ensayos compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>De los múltiples desenlaces medidos por los ensayos, las revisiones sistemáticas presentaron de manera agrupada los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado motor evaluado mediante UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), calidad de vida, medida por PDQ-39 (The Parkinson's Disease Questionnaire) • Efecto antiparkinsoniano • Discinesias inducidas por levodopa • Interacción con mecanismo de acción de levodopa • Efectos adversos totales y por separado • Efectos adversos severos <p>El promedio de seguimiento fue de 4 semanas, con un rango de 2 a 6 semanas</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los cannabinoides en la enfermedad de Parkinson está basada en cuatro ensayos aleatorizados [7],[8],[12],[13] que incluyen 63 pacientes. Ninguna de las revisiones sistemáticas presentó metanálisis, por lo que la información presentada a continuación corresponde a una síntesis narrativa de la información obtenida desde estas. El resumen de resultados es el siguiente:

- Los cannabinoides probablemente no disminuyen los síntomas en la enfermedad de Parkinson. La certeza de la evidencia es moderada.
- Los cannabinoides probablemente no disminuyen las discinesias en la enfermedad de Parkinson. La certeza de la evidencia es moderada.
- Los cannabinoides probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson. La certeza de la evidencia es moderada.

Cannabinoides para la enfermedad de Parkinson		
Pacientes	Enfermedad de Parkinson	
Intervención	Cannabinoides	
Comparación	Placebo	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Sintomatología medida en UPDRS *	Sin efecto [1],[2]	⊕⊕⊕○ Moderada ^{1,2}
Discinesia	Sin efecto [1],[2],[3],[4],[5]	⊕⊕⊕○ Moderada ^{1,2}
Efectos adversos	La información sobre efectos adversos es pobre en los estudios identificados. Sin embargo, los efectos adversos en otras poblaciones [15] son frecuentes.	⊕⊕⊕○ Moderada ³
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).		
* UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale		
¹ Se disminuyó en un nivel el grado de certeza de la evidencia por imprecisión debido a la pequeña muestra de población estudiada		
² Se decidió no disminuir la certeza por riesgo de sesgo, ya que la presencia de sesgo reforzaría la conclusión de no efecto.		
³ Se disminuyó en un nivel el grado de certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que proviene de pacientes con otras patologías.		

Siga el enlace para acceder a la [versión interactiva de tabla iSoF](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen se aplica de manera amplia a cualquier paciente con enfermedad de Parkinson.
 - Las limitaciones de la evidencia existente, tanto de las revisiones sistemáticas como de los estudios primarios, no permite establecer si existe algún subconjunto de pacientes en los que pudiera existir un efecto diferente.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este artículo.
 - Podrían existir efectos sobre otros desenlaces, sin embargo, estos tampoco fueron reportados en las revisiones sistemáticas identificadas.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Se trata de una intervención que probablemente no tiene beneficios y que conlleva efectos adversos, por lo que el balance riesgo/beneficio es desfavorable.
 - En caso de considerarse su uso, también se debe considerar que, si bien la evidencia sobre efectos adversos es limitada, es razonable pensar que estos podrían ser aún mayores en pacientes con síntomas cognitivos o conductuales.
-

Consideraciones de recursos

- Las formulaciones comerciales de cannabinoides son en general de alto costo.
 - El balance costo beneficio es altamente desfavorable, por tratarse de una intervención costosa que no tiene beneficio y conlleva efectos adversos.
 - En muchos países no se encuentra autorizado el uso y comercialización de estos fármacos.
 - El costo asociado a regular su producción, buen uso y comercialización muy probablemente es sustantivo.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Frente a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los pacientes y tratantes debiera inclinarse en contra de la utilización de cannabinoides en la enfermedad de Parkinson.
 - Actualmente existe una percepción positiva sobre los efectos terapéuticos de los cannabinoides, tanto en la ciudadanía como en muchos profesionales de salud, lo cual pone dificultades adicionales en la toma de decisiones informadas por evidencia en este contexto.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

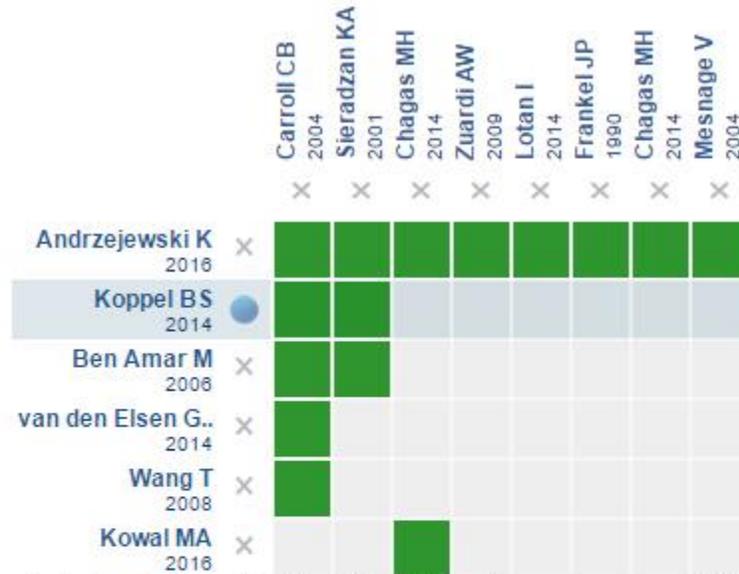
- En general los resultados de este resumen se asemejan a los resultados presentados por las diferentes revisiones sistemáticas.
 - Las principales guías clínicas, como la guía de la Movement Disorders Society [16], Sociedad Canadiense [17], la guía NICE [18] y la guía de la European Federation of the Neurological Societies [19] no mencionan el uso de cannabinoides como opción terapéutica, ni mencionan que sea una alternativa en estudio.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen sobre los beneficios de los cannabinoides en enfermedad de Parkinson es baja, debido a la certeza de la evidencia.
 - Según la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud, hay al menos tres estudios en curso [20],[21],[22], incluyendo un ensayo controlado aleatorizado [20], los cuales podrían aportar información relevante.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cannabinoides para la enfermedad de Parkinson](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal

desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Andrzejewski K, Barbano R, Mink J. Cannabinoids in the treatment of movement disorders: A systematic review of case series and clinical trials. *Basal Ganglia*. 2016;6(3):173-181. | [CrossRef](#) | [Link](#) |
2. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006 Apr 21;105(1-2):1-25 | [PubMed](#) |

3. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Apr 29;82(17):1556-63 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014 Mar;14:56-64 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008 Jun 17;178(13):1669-78 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Kowal MA, Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *Cannabinoids*. 2016;11(special issue):1-18. | [Link](#) |
7. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1245-50. | [PubMed](#) |
8. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014 Nov;28(11):1088-98 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Oct;39(5):564-6 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 May;53(5):436 | [PubMed](#) |
11. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Mar-Apr;37(2):41-4 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Mesnage V, Houeto JL, Bonnet AM, Clavier I, Arnulf I, Cattelin F, et al. Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004 May-Jun;27(3):108-10 | [PubMed](#) |
13. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2108-11 | [PubMed](#) |
14. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009 Nov;23(8):979-83 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M et al. (2011). The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3), S2-S41. | [Link](#) |
17. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *The Canadian journal of neurological sciences*. Le journal canadien des sciences neurologiques. 2012. Jul;39 (4 Suppl 4):S1-30 | [PubMed](#) |
18. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care*. London: Royal College of Physicians (UK); 2006 | [PubMed](#) |
19. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Oct;17(10):1236-48. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Leehey MA. Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Crossover Study of Tolerability and Efficacy of Cannabidiol (CBD) on Tremor in Parkinson's Disease. NCT02818777. | [Link](#) |
21. Danna J. Evaluation of [18F]MK-9470 as a Brain Tracer of Cannabinoid-1 Receptor in Parkinson's Disease and Healthy Subjects MK9470. NCT01462708. | [Link](#) |
22. Laurie KM. Cannabis and Parkinson's Disease Tremor: A Natural History Study. NCT02028858. | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.