

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neuropsiquiátrico debilitante caracterizado por el declive multifacético de las funciones cognitivas y del comportamiento.

NEUROPATOLOGÍA ALZHEIMER

- **PLACAS SENILES** → conglomerados anulares de cuerpos y prolongaciones neuronales degeneradas en torno al péptido beta-amiloide
- **OVILLOS NEUROFIBRILARES** → filamentos pareados helicoidales en cuerpos neuronales y dendritas apicales, distales y neuritas distróficas que rodean a los núcleos de las placas seniles.
- ↓ Ach, colinacetiltransferasa → ↓ inervación colinérgica.
- Déficit NA, DA, 5-HT.

TRATAMIENTOS CLÁSICOS → **Inhibidores de colinesterasa**
→ **Memantina**

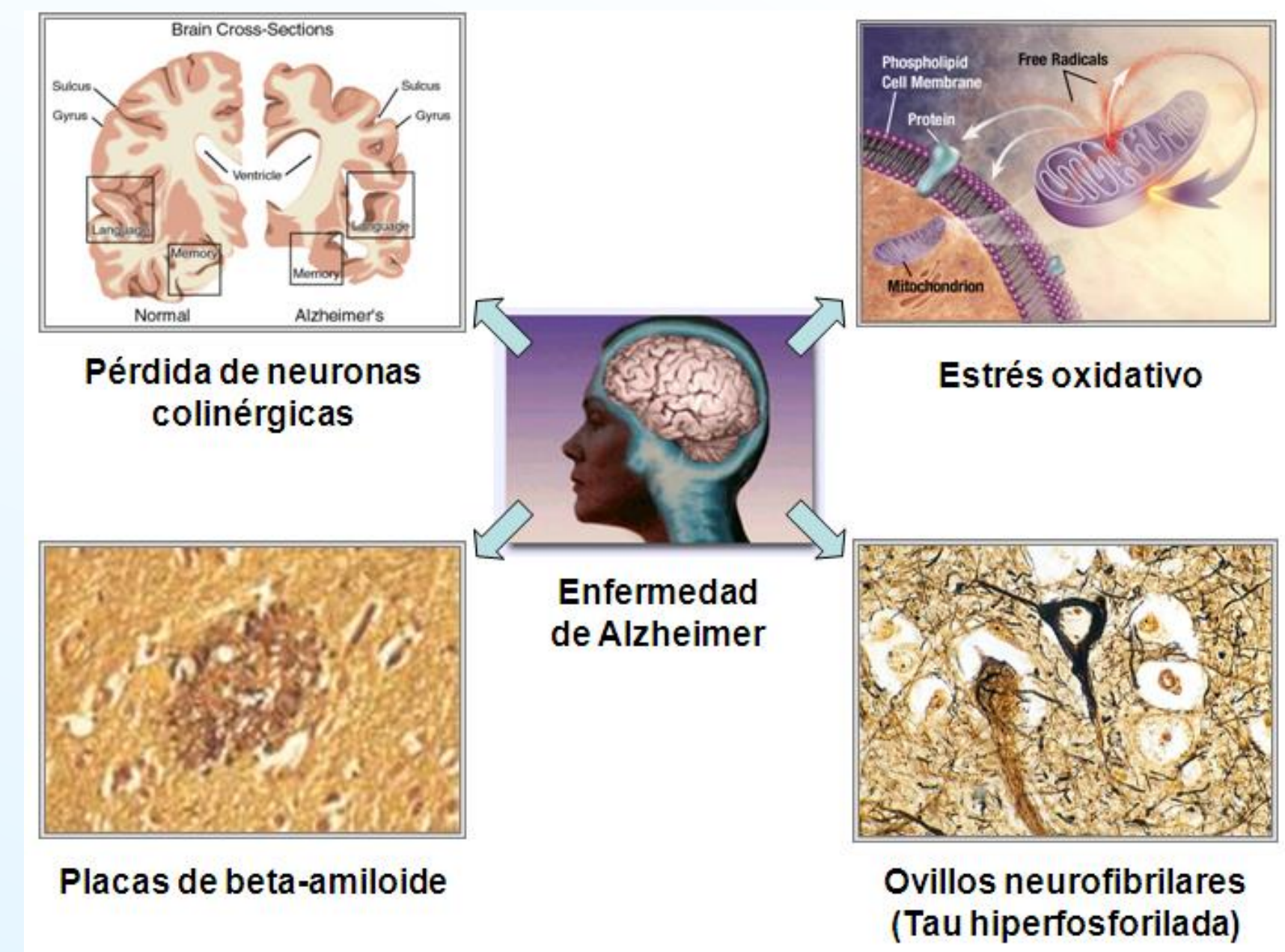


Figura 1: Neuropatología enfermedad de Alzheimer

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica se han utilizado las bases de datos: PUBMED, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Biblioteca Cochrane Plus y MEDES-MEDicina en español. Criterios de inclusión: artículos publicados entre 2004 y 2016, compuestos de origen natural y en fases de ensayos clínicos.

OBJETIVOS

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es conocer las investigaciones sobre nuevos tratamientos farmacológicos de origen natural en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

RESULTADOS

Nombre Fármaco	Tipo de ensayo	Fases/Objetivos	Nº pacientes	Dosis/vía administración	Resultados
BRIOSTATINA: - Se trae del exto de Bugulaneritina	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con EA	Fase I y II Evaluar: Seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamia	15 → 5 placebo, 10 tto	25µg/m ² / IV	-Mejora aprendizaje espacial y memoria -↑espinofilina y sinaptofisina
	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con EA moderada a severa	Fase II Evaluar: Seguridad, tolerabilidad, eficacia	150	2 dosis diferentes → 120 µg o 140 µg / IV	-neuroprotector -↓A-beta invitro -Recupera actividad neurotrófica -Previene apoptosis neuronal
HOMOTAURINA O TAMIPROSATO: - Algas rojas	Randomizado, doble ciego, pacientes EA leve a moderada	Fase III Evaluar: Seguridad, eficacia	950	-	-Cambios inhibición potenciales motores impulsos sensoriales aferentes -Cambios transmisión GABA
	No randomizado, extensión abierta, pacientes con EA leve a moderada	Fase III Evaluar: Seguridad, eficacia	650	-	
	Randomizado, doble ciego, pacientes con EA leve a moderada	Fase III Evaluar: Seguridad, eficacia	930	Placebo + 2 dosis distintas del Fco	
RIFAMPICINA: - Bacteria marina <i>Salinospora</i> que es aislada de esponja <i>Pseudoceratinaclavata</i>	No randomizado, doble ciego, pacientes EA	Fase III Evaluar efectos tto Doxiciclina y Rifampicina en biomarcadores de fluido cerebroespinal	100	3 estrategias → 100mg Dox + 300mg Rif, 100mg Dox, 300mg Rif	Retrasa el deterioro cognitivo
	Observacional → caso-control	Estudiar cambios estructura y función cerebral por exploración con RMI de Rifampicina y Doxiciclina	58	v.o.	
	No randomizado, abierto, pacientes sanos	Fase I Evaluar efecto Rifampicina en farmacocinética de BMS-708163	20	3 estrategias → 125mg BMS, 600mg Rif o 125mg BMS + 600mg RIF / v.o.	
VITAMINA E O ALFA-TOCOFEROL	Randomizado, doble ciego, paciente EA	Fase III Evalúa la vit E y la Memantina en la enfermedad de Alzheimer	613	3 estrategias → 2000UI vit E, 20mg Memantina o 2000UI vit E + 20mg Memantina / v.o.	Pruebas limitadas en humanos para aceptar su uso
	Randomizado, doble ciego, paciente EA leve a moderada	Fase I Evalúa seguridad, tolerabilidad de vit C y coQ	75	2 estrategias → 800IU vitE + 200mg v.o.vitC + 600mg ác α-lipoico o 400mg coQ / v.o.	
	Randomizado, doble ciego, paciente EA	Fase II Evalúa si la vit E puede frenar deterioro cognitivo	135	400µg ác fólico + 6 vitB12 + 30IU vit E + 400mg SAM + 600mg NAC + 500mg ALCAR	
BENFOTIAMINA: - Derivado vitamina B1	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes EA	Fase II Evaluar: -↓deterioro cognitivo -↓concentración glu cerebral -diferencias en medidas de resultado clínico 2ª -cambios en utilización glu entre grupos por SPM -comparar test ADAS-COG -si apoE4 altera respuesta	76	600mg/día 1 año / v.o.	Todavía no se tienen resultados del estudio
NIC-15 O PINITOL	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con EA	Fase II - Demostrar viabilidad del ensayo multi-sitio -Establecer seguridad y eficacia de NIC5-15 en EA	30	v.o.	-Inhibe secretasa -Seguro y potente estabilizador de insulina (800-2000mg/día) ->2000mg → interfiere acumulación β-amiloide
	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes EA	Fase II Evaluar seguridad y eficacia	15	v.o.	
HUPERZINA A: - Alcaloide sesquiterpénico natural extrae Helecho Chino (<i>Huperzia serrata</i>)	Randomizado, doble ciego en pacientes EA	Fase II Determinar el ↑ de la función cognitiva y la actividad sanguínea de ACh	150	2 estrategias → 200g/2 día o 400g/2 día / v.o.	Antioxidante
	Randomizado, doble ciego	Fase IV Diagnóstico y tto temprano por imágenes placas seniles	300	200µg/día durante 52 semanas / v.o.	

Tabla 1. Nuevos fármacos de origen natural para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Ensayos clínicos 2004-2017).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ji Han Lee, Il-Hoan Oh, Hyun Kook Lim. Stem cell therapy: a prospective treatment for Alzheimer's disease. Psychiatry Investig. 2016; 13(6): 583-589.
2. Rommy von Bernhardt M. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(2): 123-132.
3. abcblogs [Internet]. Predisposición genética al Alzheimer. [citado 30 Ene 2017]. Disponible en: <http://abcblogs.abc.es/cerebro/public/post/el-alzheimer-16560.asp/>.
4. Roberto Simón Marrodán. Trabajo fin de grado: Tratamiento farmacológico específico en la enfermedad de Alzheimer. 6 Jul 2016; 15-26.

CONCLUSIONES

- No existe vinculación estructural entre compuestos y farmacología.
- Origen marino.
- Fases preliminares de ensayos clínicos → seguridad, tolerancia y eficacia
- Ensayos randomizados y doble ciego.
- Se deben realizar más estudios para ver variación en efecto por presencia de apoE4