

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

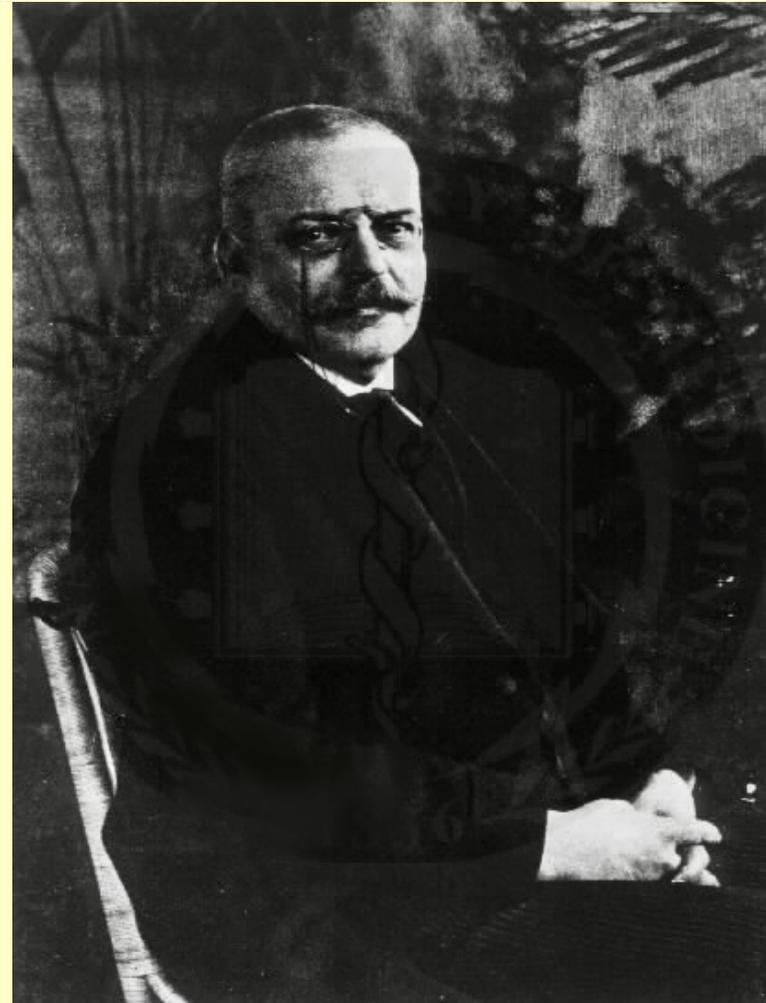
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, de curso irreversible, que acarrea trastornos cognitivos de manera progresiva y que forma parte de los cuadros de demencia senil.
- Fue descrita por vez primera en 1907 por el médico alemán Alois Alzheimer, de quien tomó su nombre





ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Puede dar inicio a partir de los 50 años.
- Afecta en general a una de cada veinte personas entre los 50 y 70 años de edad, llegando al 20% de las personas mayores de 85 años.
- Se estima que la situación se agravará en un futuro cercano, ya que la expectativa de vida en los países desarrollados supera los 75 años, y ello acarrea un mayor número de individuos afectados.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

SINTOMATOLOGÍA





ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



- Pérdida progresiva de la memoria.
- Estado confusional, con desubicación témporo-espacial. El paciente no recuerda donde deja las cosas, o las guarda en sitios no habituales, no recuerda si ha tomado la medicación, tarda en ubicar su domicilio cuando se aleja unas cuadras de su hogar, etc.
- Pérdida en el control de esfínteres.
- Inquietud, nerviosismo, disartria, confunde nombres, reitera palabras.
- Suele tener arrestos explosivos con mal humor, distimia, o hipertimia.
- Estado de abatimiento, se aísla de la sociedad.
- Le cuesta realizar las tareas habituales o de rutina (atarse los cordones, coser un botón, vestirse)



ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



- Pérdida progresiva de la memoria.
- Estado confusional, con desubicación témporo-espacial. El paciente no recuerda donde deja las cosas, o las guarda en sitios no habituales, no recuerda si ha tomado la medicación, tarda en ubicar su domicilio cuando se aleja unas cuadras de su hogar, etc.
- Pérdida en el control de esfínteres.
- Inquietud, nerviosismo, disartria, confunde nombres, reitera palabras.
- Suele tener arrestos explosivos con mal humor, distimia, o hipertimia.
- Estado de abatimiento, se aísla de la sociedad.
- Le cuesta realizar las tareas habituales o de rutina (atarse los cordones, coser un botón, vestirse)



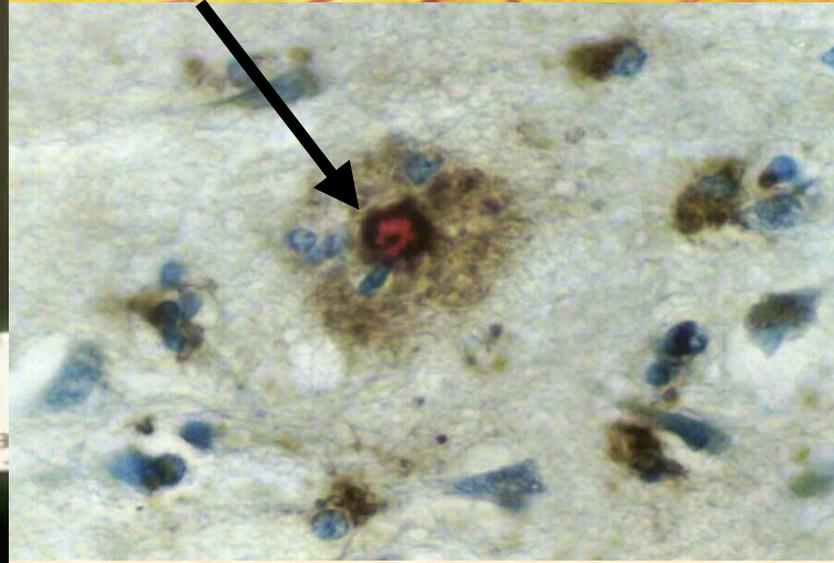
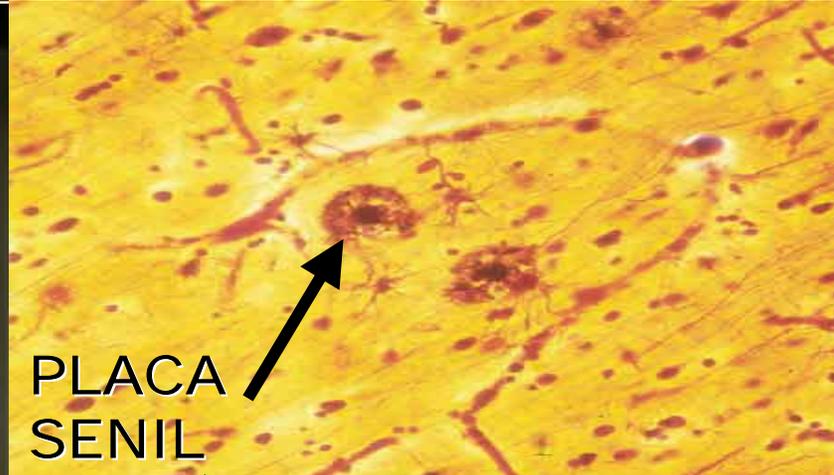
ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



CAMBIOS TRÓFICOS EN CEREBRO

- A partir de los 50 años de edad se pierde alrededor del 5% de neuronas por cada diez años de vida, y aparecen alteraciones similares a las que se han descrito en la enfermedad de Alzheimer en áreas del cerebro que son fundamentales para las funciones cognitivas.
- El examen microscópico de cortes de cerebro **en pacientes con Alzheimer** revela pérdida de neuronas y la presencia de las dos alteraciones típicas de esta enfermedad: la degeneración u ovillo neurofibrilar y la placa neurítica, también llamada *placa senil* (con beta-amiloide en el interior, de actividad pro-oxidativa).
- Estas lesiones se localizan principalmente en la corteza cerebral asociativa y en el hipocampo; en los casos avanzados reemplazan gran parte del tejido cerebral normal.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

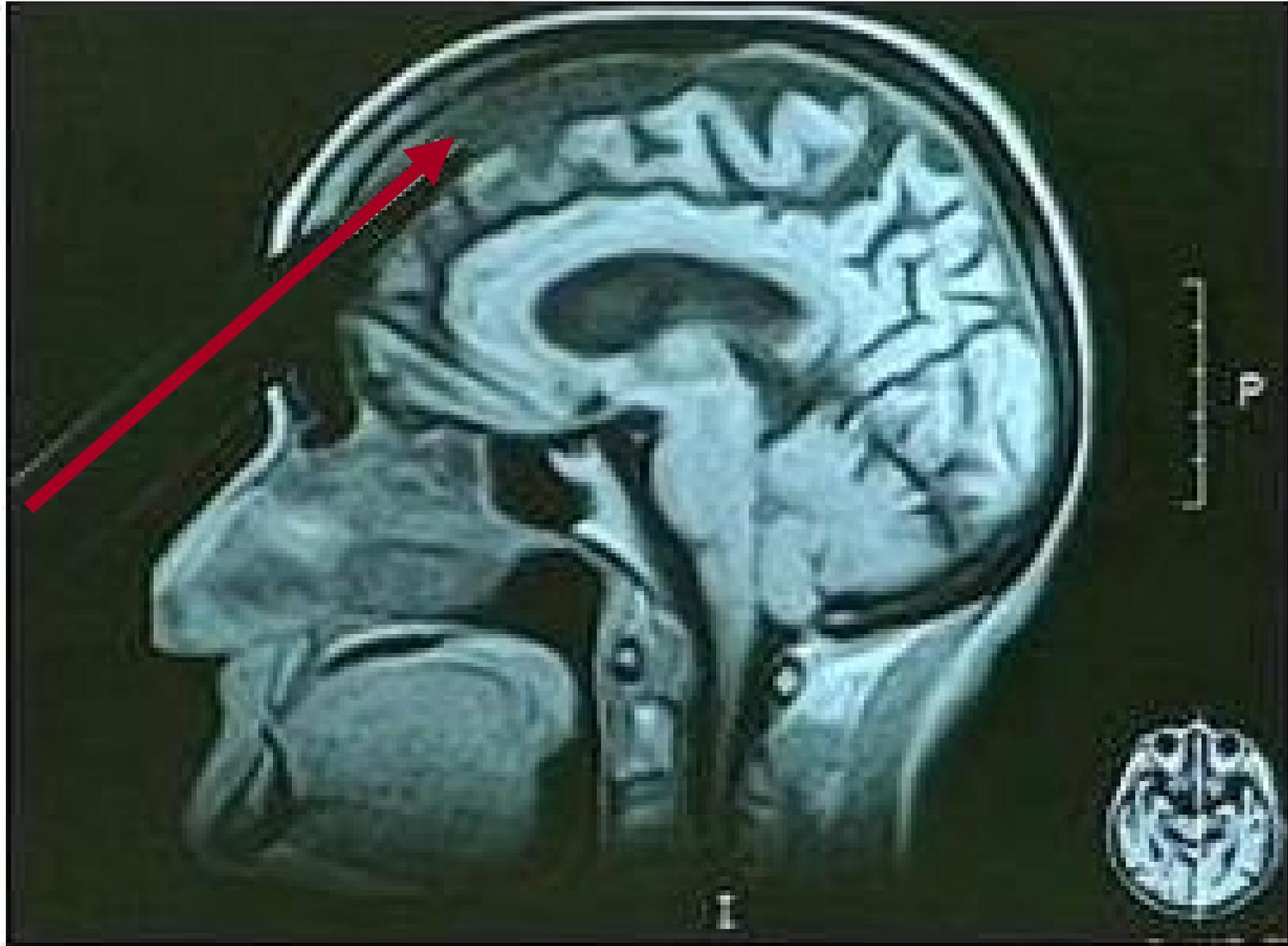


CAMBIOS TRÓFICOS EN CEREBRO

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

RMN

Un caso de Alzheimer muy avanzado donde se aprecia la pérdida de circunvoluciones en corteza





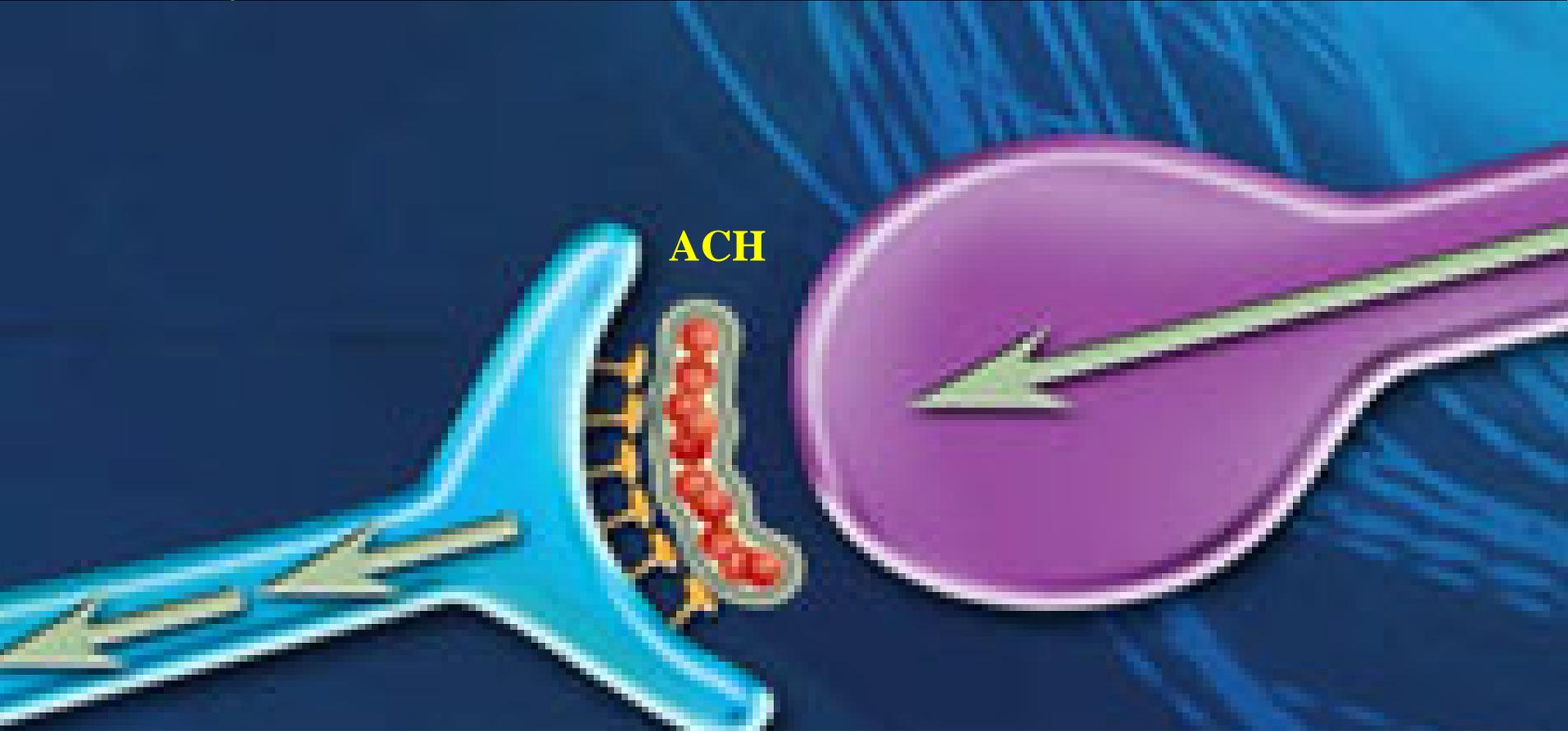
ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



FISIOPATOLOGÍA

- Existirían procesos degenerativos por déficit circulatorio y aparición de radicales libres.
- Respecto a los neurotransmisores involucrados en esta dolencia, se ha puesto de manifiesto que existe en estos pacientes una *pérdida de la actividad colinérgica*.
- Un papel importante parece jugar el núcleo basal de Meynert, el cual emite proyecciones colinérgicas a todo el área de mesocórtex, especialmente el lóbulo temporal y las áreas frontal y parietal asociadas.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

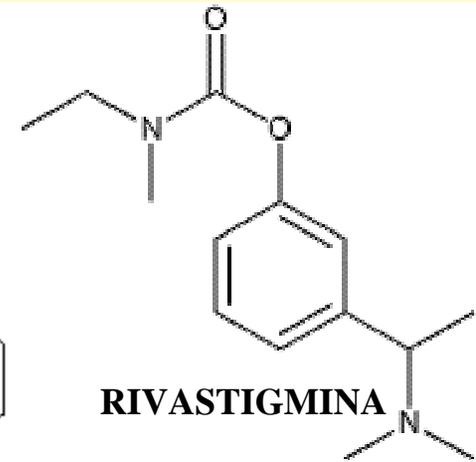
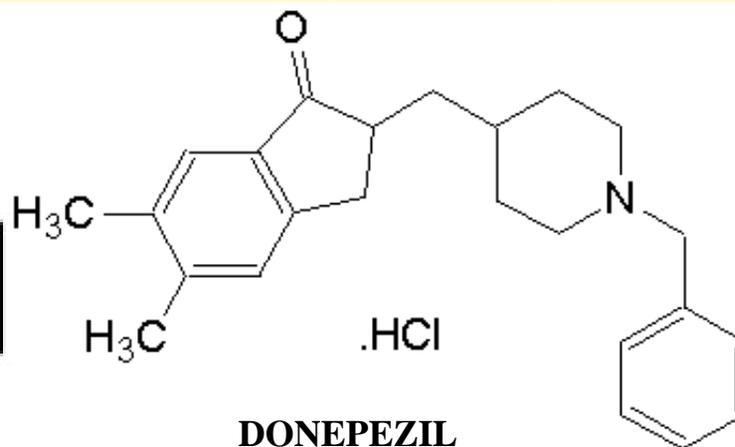
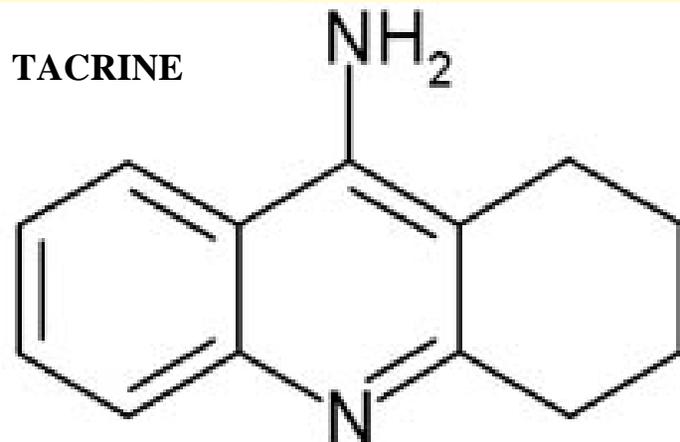


El impulso nervioso es transmitido por el neurotransmisor acetilcolina; después de la transmisión, la enzima acetilcolinesterasa degrada a la acetilcolina, de esta manera la neurona queda lista para recibir otro impulso nervioso.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

TERAPÉUTICA

- El desarrollo de drogas ha sido focalizado sobre aquellos agentes que neutralicen la pérdida de la actividad colinérgica, tales como *tacrine*, *donepezil*, *rivastigmina* y *galantamina*.
- Estos agentes parecen ser más beneficiosos en el largo plazo siempre que pueda actuarse en etapas tempranas.





*Galanthus
nivalis*

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

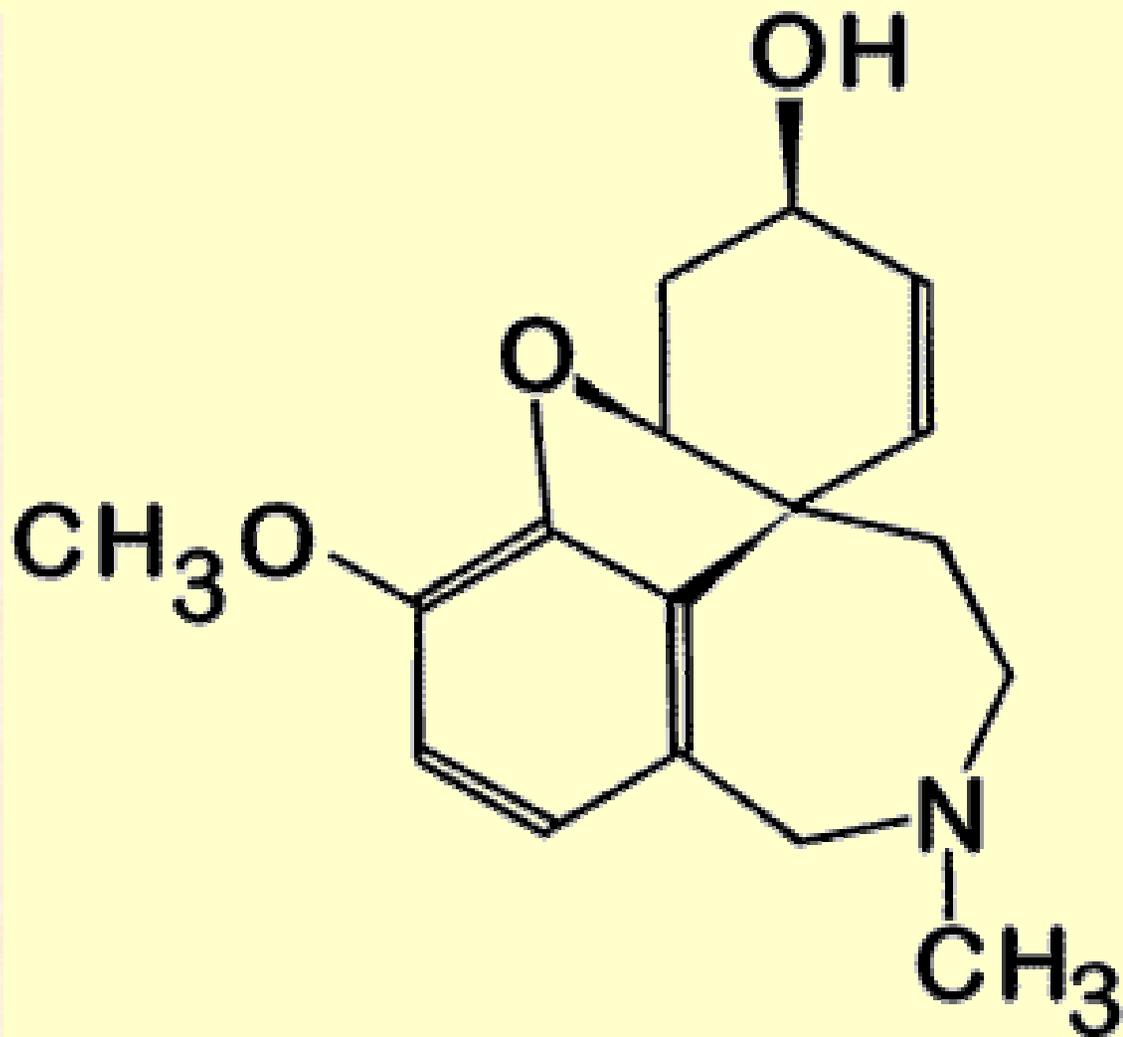


- Planta de raíz bulbosa originaria de Europa central y meridional, a predominio de la región Mediterránea y montañosa, llegando en el este hasta el Cáucaso.
- La droga vegetal está constituida por el bulbo, el cual contiene el alcaloide *galantamina*, sustancia que ya ha sido sintetizada.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



GALANTAMINA



ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



GALANTAMINA

- La *galantamina* facilita la transmisión en ganglios vegetativos y en conexiones neuromusculares.
- Se comporta como un inhibidor específico, competitivo y reversible de la enzima *acetilcolinesterasa*.
- Se postula por otra parte que en su mecanismo de acción intervendría también sobre el metabolismo β -amiloideo (inhibe producción amiloide)

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



GALANTAMINA

- Su administración a más de 1.000 pacientes con enfermedad de Alzheimer (leve a moderado) en dosis de 16-32 mg/día a través de siete trabajos clínicos a doble ciego *versus* placebo durante 5-6 meses, ha evidenciado una mejoría de las funciones cognitivas, a la vez que mejora aspectos relacionados con la conducta, comportamiento y las actividades de la vida diaria.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



GALANTAMINA

- Cuando el tratamiento se extendió a 12 meses, el grupo que continuó luego de los 6 meses con 24 mg/día de *galantamina* demostró mejorías clínicamente significativas en las funciones cognitivas respecto al grupo post-galantamina que continuó únicamente con placebo.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



GALANTAMINA

•Otros estudios clínicos doble ciego, randomizados, efectuados sobre casi 600 pacientes a lo largo de seis meses de tratamiento, demostraron que el *hidrobromuro de galantamina* (Reminyl®) en dosis de 24 mg/día, actúa beneficiosamente también en casos de enfermedad de Alzheimer de origen vascular.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



FARMACOCINÉTICA

Estudios efectuados con *hidrobromato de galantamina* (Nivalin®) han demostrado que tanto la forma sólida oral como la líquida inyectable presentan una biodisponibilidad cercana al 100%.

Estudios en roedores determinaron que la *galantamina* rápidamente cruza la barrera hematoencefálica.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



FARMACOCINÉTICA

La vida media de la droga fue estimada en 7 horas, luego de una toma oral de 24 mg en humanos. La *galantamina* se metaboliza en hígado interviniendo en la vía del sistema enzimático citocromo P450, en las isoformas CYP2D6 y CYP3A4

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



EFFECTOS ADVERSOS

La *galantamina*, al igual que otros inhibidores de la *colinesterasa*, puede producir trastornos gastrointestinales (náuseas o vómitos con más frecuencia), inquietud o vértigo, los cuales se incrementan con dosis altas. En ese sentido ha demostrado una mejor tolerabilidad que la *rivastagmina*.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



EFFECTOS ADVERSOS

A nivel central se ha señalado la presencia de fatiga, mareos, cefalea, somnolencia, confusión, insomnio (alrededor del 5%).

El temblor relacionado con los tratamientos con galantamina representan un acontecimiento poco frecuente. Con menor frecuencia se ha reportado pérdida de peso, bradicardia intensa y crisis sincopal, rinitis e infecciones de las vías urinarias

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de bradicardia, severa hipotonía, infarto de miocardio reciente, epilepsia, estados hiperquinéticos, ciertas formas de enfermedad de Parkinson, asma bronquial, broncoespasmo, diabetes mellitus y obstrucciones de los tractos urinarios y digestivos.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



INTERACCIONES

La *galantamina* puede potenciar los efectos de todas las drogas parasimpaticomiméticas. Combinada con inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa) puede desencadenar una crisis hipertensiva.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



INDICACIONES

La *galantamina* mejora los síntomas generales y cognitivos con dosis de 16 mg/día o mayores, en las personas con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada al menos durante seis meses.



**ASOCIACION ARGENTINA DE
FITOMEDICINA**



**GINKGO BILOBA EN ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Shen Nun (Emp. Chino)



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA

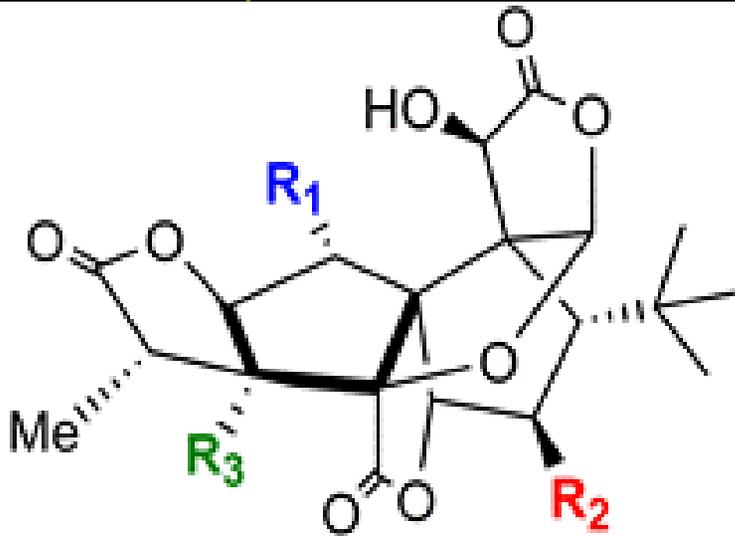
El *Ginkgo biloba* es un claro ejemplo de droga vegetal estandarizada

- (+) Circul. Cerebral
- Coadyuvante en Enferm. de Alzheimer.
- Mejora la circulación periférica
- (-) FAP.
- Antioxidante

**EGB 761 = 24% flavonoides,
3% bilobálicos, 3% ginkgobálicos**



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA

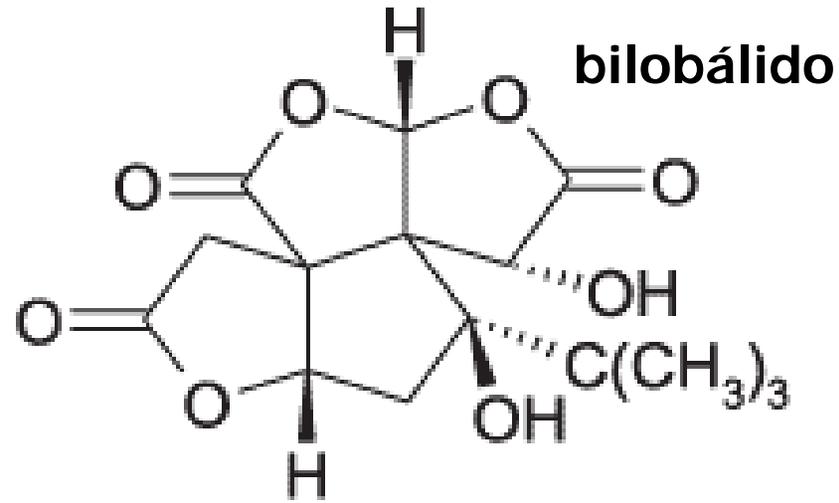


Estructura química

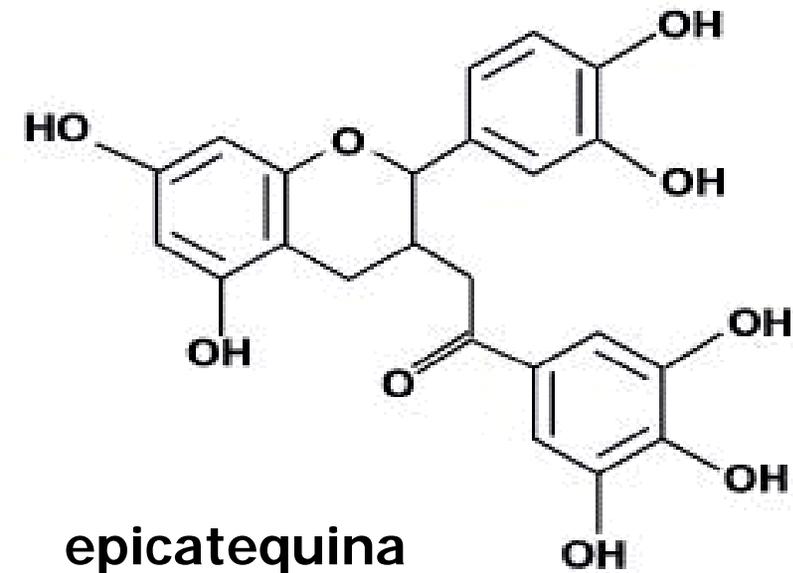
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
ginkgolide A (GA)	H	H	OH
ginkgolide B (GB)	OH	H	OH
ginkgolide C (GC)	OH	OH	OH
ginkgolide J (GJ)	H	OH	OH
ginkgolide M (GM)	OH	OH	H



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Estructura
química





ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



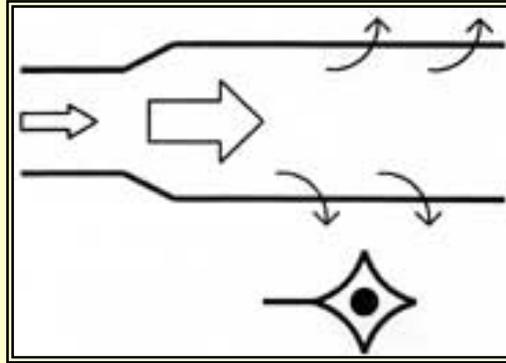
Farmacocinética de los extractos de

G. biloba (Kleijnen & Knipchild, 1992)

Datos Farmacocinéticos	Glucósidos flavónicos	Ginkgólido A	Ginkgólido B	Ginkgólido C
Biodisponibilidad oral (%)	> 60	>98	>80	>70
Pico concentración plasmática (horas)	1,5 – 3	1-2	1-2	1-2
Clearence (ml/min)	S/D	130-200	140-250	600

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA

Actividad circulatoria cerebral



- ↓ contracción AO inducida por N.A. (recept. alfa-adrenérg.)
- > liberación de Prostaciclina y del FRDE (óxido nítrico).
- En células hipóxicas (endoteliales y neuronales) mejora el empleo de glucosa y retrasa la glucólisis.
- Sinergiza la actividad neuroprotectora de la selegilina.
- Actividad antiagregante (FAP) y antirradicalar.



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Otras Actividades

- Aparato Respiratorio: (-) FAP
- Mejorías en SCI (Sdre. Claudicación Intermitente).
- Mejorías área auditiva (Meniere, Vértigo, neuropatía vestibular)
- Mejorías área oftálmica (degeneración macular senil)



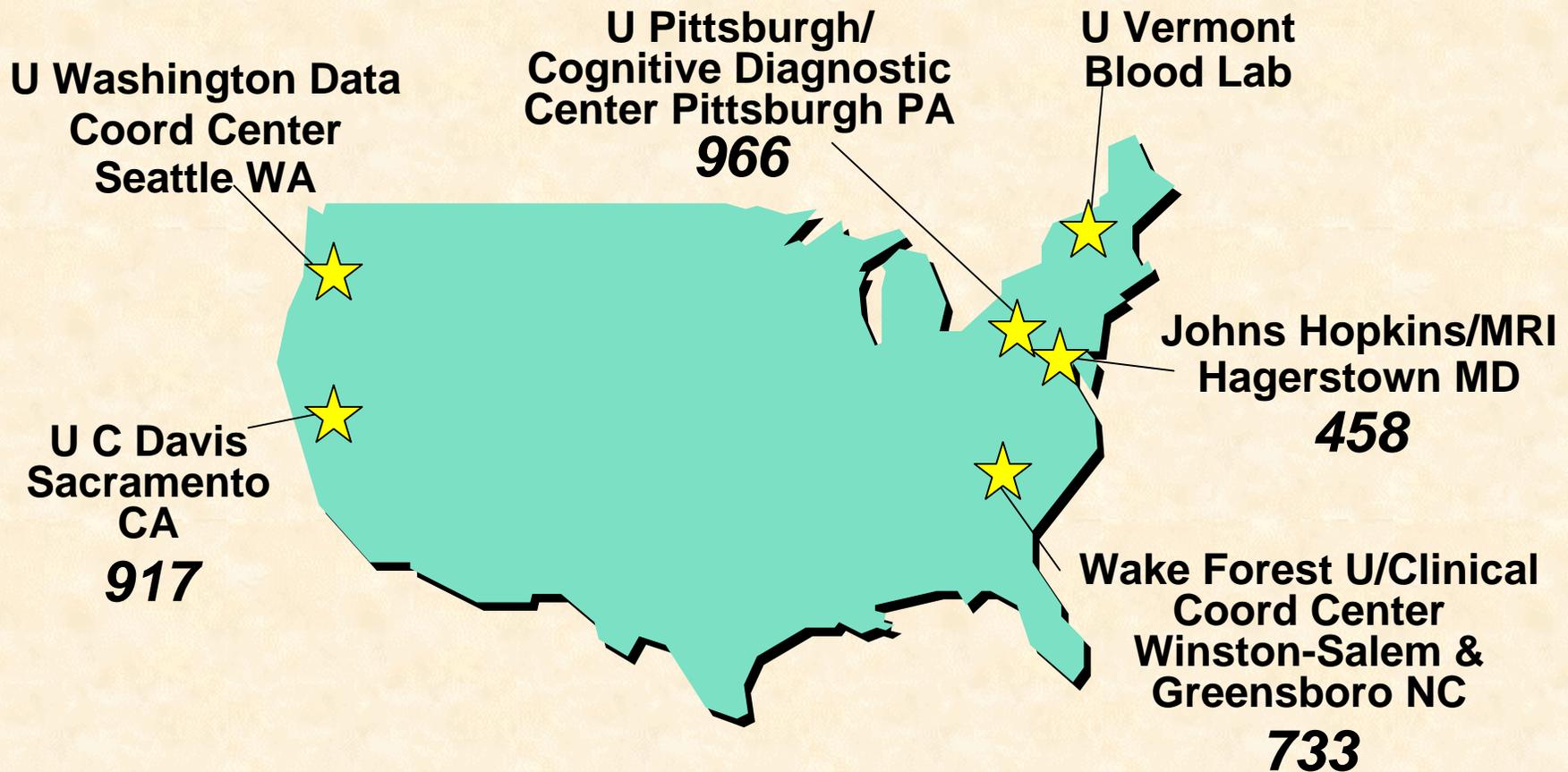
ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Dosificación

- **Insuficiencia C-V moderada:** 120-240 mg/día, repartido en 2-3 tomas. Mínimo: 8 semanas de tratamiento.
- **Claudicación Intermitente:** 120-160 mg/día. Mínimo: 6 semanas de tratamiento.
- **Vértigo y tinnitus:** 120-160 mg/día, repartido en 2-3 tomas. Tratar durante 6-8 semanas.
- **Coadyuvante en Alzheimer:** 240 mg/día.

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Estudio multicéntrico efectuado en USA

3.074 pacientes

(DeKosky, 8/03)

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Estudio: M-DC-CP

Dosis: 240 mg./día de EGb761, $\frac{1}{2}$ en 2 dosis iguales

Tamaño: 3074 sujetos, seguimiento a 5 años.

Edad: 75 o más.

Estado Cognitivo: Disminución leve a moderada

El estudio se completó en Mayo de 2002.

Exámenes médicos y cognitivos cada 6 meses

Costo del estudio: u\$s 24.000.000 aproximadamente

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Actividad Cognitiva en Demencia y Enfermedad de Alzheimer

- Varios ensayos DC-CP = 120/240 mg/día de EGb 761. (Vorberg et al., 1985; Stalliecken, 1988; Schubert y Halama, 1993; Hofferberth et al., 1994; Le Bars et al., 1997; Le Bars et al., 2002; Kanowski et al., 2003).
- > actividad ALFA en EEG. (aumenta + si se administra Tacrine).
- Aumento de actividad muscarínica colinérgica en cerebro.
- Disminuye la actividad oxidante del Beta-amiloide en cerebro.
- Disminuye peroxidación lipídica en membranas celulares.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



En un ensayo clínico simple en pacientes con demencia senil, la administración de 240 mg de *Egb 761* junto a una dosis oral de 40 mg de la droga *tacrine* (*tetrahidroaminocrina*), conocida como "activador cognitivo", reveló un incremento en la actividad alfa del EEG (7,5-13 Hz) en mayor medida que con la droga *tacrine* sola.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



Un nuevo ensayo clínico, DC , (N= 202) con demencia asociada a Enfermedad de Alzheimer o infartos múltiples. Se les suministró extractos de *Ginkgo biloba* estandarizados en dosis de 120 mg/día a lo largo de 52 semanas. **Conclusión:** el 37% del grupo que había recibido el tratamiento con *ginkgo* mostró mejorías significativas medidas en diferentes tests cognitivos y de adaptabilidad social, respecto a un 23% del grupo que recibió placebo.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



En sendos metaanálisis que incluyeron más de 50 trabajos clínicos sobre demencia y alteraciones cognitivas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, se concluyó que **los extractos estandarizados de *Ginkgo biloba*** administrados por vía oral (120-240 mg/día) durante 3-6 meses, mejoran parcial pero significativamente (*versus* placebo) los trastornos cognitivos en la mayoría de los pacientes

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA



REFERENCIAS

- Birks J., Grimley E., Van Dongen M. (2002). *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003120.
- Itil T. and Martorano D. (1995). Natural substances in psychiatry. *Ginkgo biloba* in dementia. *Psychopharmacol. Bull.* 31: 147-58.
- Kanowski S.; Herrmann W.; Stephan K.; Wierich W and Horr R. (1997). Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Phytomedicine* 4 (1): 3-13.



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FITOMEDICINA



STATUS LEGAL

- FARMACOPEAS DE ESPAÑA, FRANCIA, GRAN BRETAÑA, CHINA, ETC.
- APROBADO POR COMISIÓN "E" DE ALEMANIA
- MONOGRAFÍAS ESCOP, OMS, MARTINDALE.
- FDA (SUPLEMENTO DIETARIO).
- ARGENTINA: Figura como Suplemento Dietario y como Medicamento Fitoterápico.

ASOCIACION ARGENTINA DE FITOMEDICINA

¿Terminamos aquí ?

