

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades
neurodegenerativas: una revisión de la literatura**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores:

Andrea Nataly Torres Delgado

Paúl Sebastián Cabrera Jara

Director:

María Gabriela Machado Orellana

ORCID:  0000-0003-0986-6866

Cuenca, Ecuador

2024-06-03

Resumen

La *Curcuma longa* es una planta herbácea, originaria del sur de Asia, y actualmente cultivada en otras partes del mundo como el sudeste asiático, China y América Latina. Su uso se remonta desde hace siglos en culturas como la china e india, siendo parte de su dieta y considerada como medicamento para múltiples patologías. Se ha demostrado tener efectos beneficiosos en enfermedades hepáticas, respiratorias, cardiovasculares, cáncer, síndrome metabólico, conjuntamente con su capacidad antioxidante, antidepresiva, antimicrobiana, propiedades antiinflamatorias y de mejoría en la memoria, adquiriendo importancia en los trastornos neurológicos, destacando las enfermedades neurodegenerativas. El objetivo de este estudio fue desarrollar una revisión bibliográfica sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas, para lo cual se ejecutó una revisión estructurada de artículos científicos de origen primario publicados en las bases de datos de PubMed, BVS (Biblioteca Virtual de Salud), Cochrane y Scopus. Se obtuvieron 1056 artículos mediante la aplicación de las ecuaciones de búsqueda elaboradas para esta investigación, de las cuales se seleccionaron dieciséis según los criterios establecidos. De estos, tres presentan nivel de evidencia moderada, mientras que cuatro y nueve, tienen un nivel de evidencia baja y muy baja, respectivamente. Como resultado de esta investigación se encontró un efecto antioxidante, antiinflamatorio, inmunomodulador, regulador de síntesis proteica, hipolipemiente y, el más destacado, su impacto a nivel cognitivo con mejora de la memoria como parte de las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave del autor: cúrcuma, curcumina, aceite de cúrcuma, enfermedades neurodegenerativas, sistema nervioso.



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Curcuma longa is an herbaceous plant native to South Asia and currently cultivated in other parts of the world as Southeast Asia, China, and Latin America. Its use dates back centuries in cultures such as Chinese and Indian, being part of their diet and considered medicine for multiple pathologies. It has been shown to have beneficial effects in hepatic, respiratory, cardiovascular, cancer, and metabolic syndrome diseases, together with its antioxidant, antidepressant, antimicrobial, anti-inflammatory, and memory-improving properties, acquiring importance in neurological disorders, especially neurodegenerative diseases. The aim of this study was to develop a literature review on the pharmacological properties of turmeric in neurodegenerative diseases, for which a structured review of scientific articles of primary origin published in the databases such as PubMed, BVS (Virtual Health Library), Cochrane, and Scopus was carried out. A total of 1056 articles were obtained by applying the search equations developed for this research, of which sixteen were selected according to the established criteria. Of these, three present a moderate level of evidence, while four and nine have a low and very low level of evidence, respectively. As a result of this research, an antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, protein synthesis regulator, hypolipidemic effect, and, the most outstanding, its impact at a cognitive level with memory improvement as part of the pharmacological properties of turmeric in neurodegenerative diseases were found

Author Keywords: turmeric, curcumin, turmeric oil, neurodegenerative diseases, nervous system



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I.....	13
1.1 Introducción.....	13
1.2 Planteamiento del problema.....	14
1.3 Justificación.....	17
Capítulo II.....	18
Fundamento teórico.....	18
2.1 Nutraceuticos.....	18
2.1.1 Definición.....	18
2.1.2 Propiedades de los nutraceuticos.....	18
2.2 Curcuma longa.....	18
2.2.1 Definición.....	18
2.2.2 Composición bioquímica.....	19
2.2.3 Absorción, transporte y metabolismo/ Biodisponibilidad.....	19
2.2.4 Historia.....	21
2.2.5 Propiedades terapéuticas.....	21
2.2.6 Propiedades farmacológicas de la cúrcuma.....	22
2.2.6.1 Solubilidad.....	22
2.2.6.2 Actividad antioxidante y propiedades eliminadoras de Especies reactivas del oxígeno (ROS).....	22
2.2.6.3 Actividad antiinflamatoria.....	23
2.2.6.4 Propiedades antimutagénicas.....	23
2.2.7 Uso en otras patologías.....	24
2.2.7.1 Enfermedades cardiovasculares.....	24
2.2.7.2 Enfermedades pulmonares.....	24
2.2.7.3 Fibrosis pulmonar.....	24
2.2.7.4 Alergia y asma.....	25
2.2.7.5 Enfermedades hepáticas.....	25
2.2.7.6 Síndrome metabólico.....	26
2.2.7.7 Obesidad.....	26
2.2.7.8 Enfermedad inflamatoria intestinal.....	27
2.2.8 Uso de la cúrcuma en las enfermedades neurodegenerativas.....	27
2.2.9 Formas de presentación.....	28
2.3 Enfermedades neurodegenerativas.....	28
2.3.1 Definición.....	28
2.3.2 Etiología.....	28
2.3.3 Factores de riesgo.....	28
2.3.4 Fisiopatología.....	29

2.4 Cúrcuma y enfermedades neurodegenerativas.....	29
2.4.1 Enfermedad de Alzheimer.....	29
2.4.2 Enfermedad de Parkinson.....	30
2.4.3 Esclerosis lateral amiotrófica.....	31
2.4.4 Esclerosis múltiple.....	31
Capítulo III.....	33
3.1 Objetivo general.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
Capítulo IV.....	34
4.1 Tipo de estudio.....	34
4.2 Área de estudio.....	34
4.3 Universo y muestra.....	34
4.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	35
4.5 Variables.....	35
4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos.....	35
4.6.1 Método.....	35
4.6.2 Técnica.....	35
4.6.2.1 Identificación de artículos potenciales.....	36
4.6.2.2 Selección de artículos potenciales.....	36
4.6.2.3 Extracción de datos de los artículos seleccionados.....	36
4.6.2.4 Análisis y presentación de los resultados.....	36
4.6.3 Instrumentos.....	37
4.7 Procedimientos.....	37
4.7.1 Autorización.....	37
4.7.2 Capacitación.....	37
4.7.3. Supervisión.....	37
4.8 Plan de tabulación y análisis.....	37
4.9 Aspectos éticos.....	38
4.10 Recursos.....	38
4.10.1 Recursos humanos.....	38
Capítulo V.....	39
Resultados.....	39
5.1 Resultados de búsqueda.....	39
5.2 Clasificación de artículos por tipo de estudio.....	39
5.3 Clasificación de artículos por países.....	39
5.4 Calidad metodológica de la evidencia obtenida.....	42
Capítulo VI.....	62
Discusión.....	62
6.1 Antioxidante.....	63
6.2 Memoria.....	64
6.3 Anti inflamación e inmunomodulación.....	65
6.4 Regulación de la síntesis proteica.....	67
6.5 Hiólemiante.....	68

6.6 Limitaciones.....	68
Capítulo VII.....	69
Conclusiones y recomendaciones.....	69
7.1 Conclusiones.....	69
7.2 Recomendaciones.....	69
Referencias.....	71

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura.....	40
Figura 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio.....	41
Figura 3: Clasificación de artículos por países.....	41

Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación de artículos por tipo de estudio y nivel de evidencia grade.....	49
Tabla 2a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos.....	51
Tabla 2b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: participantes, objetivos, resultados y calidad de la evidencia GRADE.....	56
Tabla 2c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE.....	61
Tabla 3: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE).....	63
Tabla 4: Análisis de resultados.....	67

Agradecimiento

“La gratitud es la memoria del corazón”

Jean Baptiste Massieu

Al cumplir esta meta quiero agradecer, en primer lugar a mi familia, por ser soporte y guía, ayudándome a cumplir mis metas y sueños.

De manera especial a mi directora de tesis, Dra. Gabriela Machado, por su apoyo incondicional y orientación tanto personal como profesional, por convertirse en una amiga y guía, por sus consejos y aliento a siempre superarnos y ser buenas personas, con valores y sobretodo generosos.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, por ser mi segunda casa por estos años, por su esfuerzo por formar profesionales de calidad.

A aquellos docentes que han sido parte de esta carrera y han dedicado su tiempo a inculcarme buenas prácticas y conocimientos que me acompañarán en mi vida profesional. Finalmente, a todas aquellas personas que de una u otra manera han sido parte de este sueño y del camino.

Andrea Torres Delgado

Agradecimiento

Agradezco a mis padres, Paúl y Janeth, pilar fundamental para alcanzar mis metas y materializar mis sueños; a mis hermanas, Camila, Daniela y Marieliza, motivo por el cual mi corazón se regocija. A mi directora, Dra. Gabriela Machado por su gran ayuda y constante apoyo y guía en la realización del presente y más allá. A mis abuelos, Guillermo, Jorge, Elsa y Piedad; a Alejandra por ser mi valioso soporte en momentos difíciles; a Javier, Mauricio, Andrés, Mateo, David, Martín y todos quienes me han apoyado en este caminar. Gracias a todos.

Sebastián Cabrera Jara

Dedicatoria

Con todo mi amor y gratitud,
A mis queridos padres Oswaldo y Liliam, por su amor, apoyo incondicional y entrega completa a mi bienestar y el de todas sus hijas. Por estar presentes en cada paso de mi camino, impulsándome a ser mejor cada día, a enfrentar mis miedos y no rendirme jamás. Por enseñarme que con dedicación y esfuerzo, todo es posible. Por ser los mejores para mí.
A mis abuelos por incentivarme siempre a dar lo mejor a los demás, ser humilde, a no rendirme y ser perseverante. Por darme su cariño y enseñarme que la vida es tan efímera que debemos aprovechar cada día al máximo.
A mis hermanas por siempre estar y saber brindarme su ayuda en momentos difíciles. Por ser mi apoyo, mi alegría y mi puesta a tierra.
A mis amigos, que se han convertido en parte esencial de mi vida, por hacer de estos años más llevaderos, por ser parte de esos momentos de felicidad y complicidad, los llevo en mi corazón.
A mí mismo, por tener el valor de cumplir un sueño.

Andrea Torres Delgado

Dedicatoria

Dedicado a mis padres, Paúl y Janeth; a mis hermanas, Camila, Daniela y Marieliza; a mis abuelos, Guillermo, Jorge, Elsa y Piedad; y a mi yo de nueve años que después de haber visto aquel cerebro en formol, supo que quería dedicar su vida a la medicina.

Sebastián Cabrera Jara

Capítulo I

1.1 Introducción

La cúrcuma es una planta herbácea (1), ampliamente consumida en culturas asiáticas y algunas regiones de América (2), con estudios que respaldan su uso como adyuvante en múltiples patologías crónico degenerativas como diabetes, obesidad, cáncer, neurológicas, entre otras (1,3,4).

Algunas propiedades de la cúrcuma que han demostrado ser beneficiosas para la salud son sus efectos sobre la modulación inmunológica, protección cardiovascular y neuroprotección (1); además de regular e inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina-4 (IL-4), IL-6, IL-8, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), entre otros (1,3,5).

Las enfermedades neurodegenerativas conforman un importante grupo de trastornos crónicos que tienen como característica la neuroinflamación y el deterioro de las funciones cognitiva, motora y/o sensitiva (6); con extensa afectación a la calidad de vida de los pacientes y su entorno cercano debido a la limitación progresiva que generan. Además del impacto cada vez mayor en la sociedad por el constante aumento en su prevalencia e incidencia, lo que se explica mediante el incremento de la expectativa de vida en la actualidad, con el consiguiente cambio demográfico con una proporción de adultos mayores superior (7); siendo la edad el principal factor de riesgo para adquirir este grupo de patologías (8,9). Las demencias, específicamente la enfermedad de Alzheimer, supone la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, conformando aproximadamente el 60-70% de los casos (10).

Es por esto que el papel potencial de la cúrcuma en las enfermedades neurodegenerativas es motivo de interés del presente trabajo de investigación, constituyendo así una posible adición beneficiosa en la terapéutica de este grupo de trastornos.

1.2 Planteamiento del problema

La tendencia de alimentación y hábitos saludables de la actualidad ha destacado la necesidad de investigación de varios productos naturales que promueven la salud. Es así que nace el término de los nutraceuticos, a partir de la unión de “nutrición” y “farmacéutico”, definiéndose como un alimento o parte de éste que posee beneficios médicos tanto para la prevención como para el tratamiento de patologías, siendo las fuentes alimenticias naturales que incluyen fibra dietética, probióticos, ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas antioxidantes y especias (3,5). Entre estas últimas, resalta la *Curcuma longa*, que ha demostrado tener efectos beneficiosos en diversas enfermedades, entre esas las neurodegenerativas (4,11).

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo de patologías crónicas que afectan a las células del sistema nervioso y pueden generar gran discapacidad física, intelectual, social y funcional (12). Tienen un impacto significativo tanto para la persona que la sufre como para su familia, además del coste económico que supone en la sociedad. Entre las más relevantes y conocidas se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia, alteraciones de neurona motora, entre otras. Son importantes causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una prevalencia e incidencia cada vez mayor y cuya tendencia va en aumento; lo cual se explica mediante el aumento de la expectativa de vida de los últimos tiempos. Para entender estos cambios en la expectativa de vida es necesario comprender el concepto de transición de salud, que se refiere al momento histórico en el que se da una disminución de la mortalidad acompañada de una prolongación de la sobrevida, que desde ese momento en adelante mantiene una tendencia a seguir creciendo (7).

Inherente a este aumento de la expectativa de vida está el incremento de la prevalencia e incidencia de enfermedades crónicas asociadas con la senectud, entre las que se encuentran las enfermedades neurodegenerativas. Motivo por el cual es imperativa la investigación, prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de las mismas (7–9).

Según investigaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tomando a la enfermedad de Alzheimer (EA) como la más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas, en el año 2015 alrededor de 47,5 millones de personas la padecían,

con proyecciones de alcanzar los 65,7 millones para el año 2030 y que para el 2050 la cifra de personas diagnosticadas con EA sería de 115,4 millones (13,14).

En el Ecuador, este incremento no se aleja de la tendencia global, pues se ha observado que la incidencia de estos trastornos continúa en ascenso. Según Mejía-Quizhpi et al., se cree que para el 2021 en el país habrían de 80 a 100 mil ciudadanos que padecían EA, con una prevalencia estimada del 5% de adultos mayores, con estimaciones de que esta cifra se duplicaría cada cuatro años. Por lo tanto, se puede evidenciar la relevancia que este grupo de afecciones tienen para la salud pública a nivel nacional, tomando como referencia a la EA que es la más prevalente (13).

Durante los últimos años, se ha estudiado la *Curcuma longa*, que contiene los curcuminoides bioactivos: curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. De estos compuestos, el más estudiado ha sido la curcumina (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona), un polifenol lipófilo, potente regulador epigenético, utilizado en los trastornos neurológicos y neurodegenerativos para prevenir o retrasar su aparición (2,11,15).

Varios estudios, como los realizados por Juszczuk et al. y Ghosh et al., han analizado el efecto de la curcumina en la EA y otras patologías neurodegenerativas (16,17). En un estudio aleatorizado, doble ciego, se observó que el tratamiento con este tubérculo en pacientes con la EA resulta en niveles elevados de vitamina E, evidenciando sus propiedades antioxidantes (18). Otro estudio conducido por Ringman et al., que examina la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de la cúrcuma, reporta que existen efectos directos de la curcumina en la disminución de la patología amiloide de la EA, además, los estudios realizados en humanos demostraron seguridad por lo que pudiera ser utilizado en la prevención/tratamiento de dicha enfermedad (19). En adición, se ha estudiado el efecto de la curcumina sobre la depresión, evidenciando una alteración en los biomarcadores de la depresión, lo cual genera una mejoría en el estado de ánimo de los pacientes (20,21). Otro estudio, realizado por Sanmukhani et al., demostró la eficacia y seguridad de la cúrcuma en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor sin ideación suicida u otros trastornos psicóticos concurrentes (22).

Adicionalmente, la curcumina ha sido utilizada como especia dietética y remedio a base de hierbas en Asia desde la antigüedad, por lo que se han llevado a cabo varios estudios epidemiológicos en las poblaciones que la consumen (4). Se evidenció una tasa de incidencia considerablemente más baja de casos de enfermedades neurodegenerativas

ante el consumo de curcumina a largo plazo. Además, se observó una prevalencia notablemente disminuida (4,4 veces) de la EA en la India en comparación con los Estados Unidos (15).

Aunque las propiedades de la *Curcuma longa* han sido estudiadas durante los últimos años, se requiere de un estudio que analice y sintetice la información acerca de sus propiedades farmacológicas específicas en las enfermedades neurodegenerativas, teniendo en cuenta sus presentaciones y diferentes efectos de manera individual en patologías específicas, además del papel común que la neuroinflamación representa en la patogenia.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las propiedades farmacológicas de la *Curcuma longa* en enfermedades neurodegenerativas?

1.3 Justificación

A nivel mundial, la vida de las personas ha cambiado de manera acelerada, debido a la globalización, incrementando la calidad de vida de las personas y trayendo consigo impactos tanto positivos como negativos para la población. Es así, que las enfermedades neurodegenerativas constituyen un importante problema de salud pública, debido al aumento del número de casos, ya que existe un incremento de la esperanza de vida, aumentando la probabilidad de adultos mayores en riesgo de sufrir enfermedades crónicas y neurológicas (23).

La importancia de este estudio se centra en la búsqueda y análisis de bibliografía, abordando el problema planteado en busca de conclusiones y recomendaciones aplicables a nuestra población con un impacto positivo a nivel local y nacional. Al realizar la presente investigación se determinarán las propiedades farmacéuticas de la cúrcuma y de sus principios activos en las enfermedades neurodegenerativas, mediante la cual se analizará la bioactividad de dicha planta, en sincronía con los objetivos contemporáneos de alimentación saludable y la preferencia de la población hacia un estilo de vida más saludable (24). Además, la identificación de sus potenciales efectos beneficiosos o adversos en las enfermedades neurodegenerativas permitirá un análisis ponderado de su uso como coadyuvante en este grupo de patologías.

Mediante este estudio se prioriza la línea de investigación número tres del Ministerio de Salud Pública del Ecuador: nutrición, anteponiendo la sublínea educación y comunicación en micronutrientes. También se encuentra dirigido a la línea de investigación diecinueve, correspondiente a medicamentos, insumos, conocimiento y uso de plantas medicinales. De igual manera, forma parte de la primera línea de investigación de la carrera de medicina de la Universidad de Cuenca: nutrición y problemas crónico-degenerativos. Por esta razón, realizamos esta investigación con el fin de contribuir a la formación y crecimiento intelectual de estudiantes y profesionales de salud, así como de sintetizar información valiosa y novedosa que pueda contribuir a la sociedad. Finalmente, este estudio será socializado a los departamentos de la Universidad de Cuenca y los resultados se remitirán a la revista de la Universidad de Cuenca para su revisión con el objetivo de compartirlas a la comunidad universitaria y profesionales de salud, como referente para futuras investigaciones.

Capítulo II

Fundamento teórico

Se conoce que la dieta tiene un papel importante en el desarrollo de enfermedades, es así que una dieta rica en antioxidantes, como la mediterránea, india o nepalí, son excelentes contra algunas patologías relacionadas con el estrés oxidativo como enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos metabólicos, neurológicos o el envejecimiento, mejorando la mortalidad y morbilidad de los mismos. Los efectos de estas dietas han sido asociados principalmente a la cúrcuma (4,25).

2.1 Nutracéuticos

2.1.1 Definición

El término “nutracéutico”, acuñado en 1989 por Stephen De Felice, definiéndolo como “un alimento (o parte de un alimento) que brinda beneficios médicos o de salud, incluida la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad” (26).

2.1.2 Propiedades de los nutracéuticos

Los nutracéuticos son diferenciados de los suplementos dietéticos en dos aspectos, el primero que debe tomar parte en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes, además de que los nutracéuticos son usados como parte de la dieta convencional (26). Los nutracéuticos provienen de fuentes alimenticias naturales e incluyen fibra dietética, probióticos, ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas antioxidantes y especias. Gran parte de los nutracéuticos tienen actividad antioxidante, por lo que se utilizan en condiciones de alteración del estado redox, como diabetes, tumores y trastornos neurológicos (5).

2.2 Curcuma longa

2.2.1 Definición

La Curcuma longa, de la familia del jengibre (Zingiberaceae) (3), es una planta perenne herbácea de tubérculos que posee flores amarillas y hojas anchas (27), empleada como especia e influyendo sobre el sabor y color de los alimentos. Su uso se remonta desde hace siglos en culturas como la china e india, donde se la consideraba medicamento para

múltiples patologías y que al día de hoy continúa formando parte imprescindible en su dieta habitual (4,28).

2.2.2 Composición bioquímica

La cúrcuma contiene tres curcuminoides bioactivos: curcumina (77%), demetoxicurcumina (17%) y bisdemetoxicurcumina (3%), además de aceites volátiles (tumerona, atlanta y zingiberona), azúcares, proteínas y resinas. Los curcuminoides han sido reconocidos como sustancias seguras y tolerables por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), siendo el más estudiado la curcumina, que muestra simetría con la fórmula química $C_{21}H_{20}O_6$: (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona) (2,5,11,15,27). Esta molécula tiene un peso molecular de 368.38 g/mol y tiene tres grupos funcionales adheridos a su estructura: grupos fenólicos o-metoxi presentes en los dos sistemas de anillos aromáticos, asociados con un enlace de siete carbonos que comprende un grupo β -dicetona α , β -insaturado, que muestra tautomerismo ceto-enol (2,28).

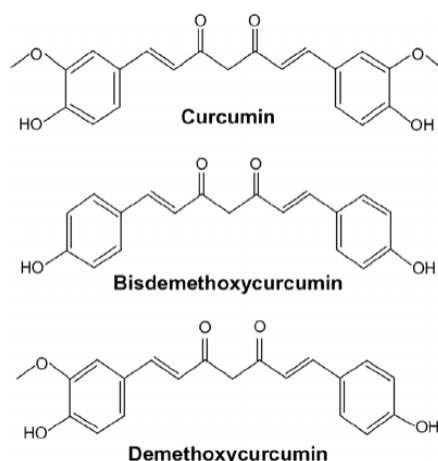


Imagen 1. Estructura química de la cúrcuma

Fuente: Bhat A. et al., 2019 (2)

2.2.3 Absorción, transporte y metabolismo/ Biodisponibilidad

En los últimos años, se han realizado varios estudios en animales y modelos in vitro con el propósito de establecer los mecanismos de acción de la curcumina y sus actividades contra diversas patologías (4). Por este motivo, existen varios estudios sobre la biodisponibilidad de la curcumina, informando sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la curcumina en roedores (2). Después de la administración oral, la curcumina presenta una absorción deficiente y sufre una biotransformación rápida, resultando en una biodisponibilidad sistémica reducida. Esto se debe a que la curcumina es un fármaco poco

soluble en agua y susceptible a la degradación, particularmente en condiciones alcalinas. En cuanto a la excreción, la cantidad máxima se realiza en las heces y solo una pequeña parte se absorbe en el intestino. La curcumina absorbida sufre un rápido metabolismo en el hígado y el plasma, siendo el hígado el principal órgano responsable de su metabolismo. Además, se informa penetración limitada en el cerebro y los testículos (2,5).

Estudios han demostrado que la biodisponibilidad oral de la curcumina es de alrededor del 1%, por lo que se necesitan dosis muy altas de curcumina (3600 a 12 000 miligramos) para lograr efectos beneficiosos (4). Por tal motivo, se ha visto necesario el desarrollo de diferentes formas de administración con el objetivo de aumentar su biodisponibilidad. Entre éstas se encuentra el uso de adyuvantes, nanopartículas, liposomas, encapsulación en ciclodextrina, complejos lipídicos o por síntesis de complejo polímero-curcumina (4,5). Los adyuvantes tienen la capacidad de impedir el rápido metabolismo de la curcumina, interfiriendo con las enzimas que catalizan el metabolismo de esta molécula. Uno de los adyuvantes más estudiado es la piperina, capaz de aumentar 20 veces la biodisponibilidad de la curcumina, demostrando que el uso combinado de cúrcuma y pimienta mejora el efecto de la curcumina, es así que en un estudio se observó que si se administra curcumina a roedores en una dosis de 2000 mg/kg junto con l-piperoilpiperidina que induce las enzimas glucuronil transferasa, la biodisponibilidad de la curcumina aumenta alrededor del 154% (4,5,28).

Se han realizado estudios sobre la distribución de la curcumina y su formulación en el cerebro. Tsai et al. comparó la distribución de la curcumina convencional y las nanopartículas encapsuladas, y la penetración de la barrera hematoencefálica. Se observó que la nano formulación de curcumina se concentraba más en la corteza cerebral y en el hipocampo con un mejor tiempo de retención, prolongándolo significativamente en 96% y 83%, respectivamente. La determinación analítica de la nano formulación de curcumina señala que ésta se distribuye en el hígado, el corazón, el bazo, los pulmones, los riñones y el cerebro. Además, se observó que las nano formulaciones aumentan el área debajo de la curva, la vida media y el tiempo medio de residencia de la curcumina en todos estos órganos, excepto el corazón. Estos resultados proporcionan información para ayudar de manera más eficaz en el empleo de la curcumina y para aclarar su formulación en aplicaciones terapéuticas (29).

Nanocurcumina, es un término general utilizado para describir diferentes formulaciones nano encapsuladas de curcumina, en las cuales la estructura química puede variar según el método de encapsulación utilizado. Esta nueva presentación, implica la modificación y

encapsulación de la curcumina en nanocarriers con el objetivo de mejorar su solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad. Existen diferentes enfoques, algunos enfatizan la circulación y la retención a largo plazo en el cuerpo, mientras que otros priorizan los mecanismos de liberación intracelular y la entrega celular. La curcumina se solubiliza principalmente a través de interacciones hidrofóbicas, por lo que al quedar atrapada en bolsas hidrofóbicas en estos ambientes, mejora su entrega y absorción en el organismo. La eficacia de la nanocurcumina se debe al tamaño, el área superficial, la carga y la naturaleza hidrofóbica de las partículas, lo que la hace superior a la curcumina nativa (30–32). Según Ma et al., en su estudio realizado en ratas, describió que la nanocurcumina aumentó la biodisponibilidad in vivo y la distribución tisular, con un aumento de 60 veces en la vida media biológica en comparación con el tratamiento con curcumina nativa (33).

2.2.4 Historia

La cúrcuma ha sido utilizada ampliamente en Asia desde la antigüedad, aproximadamente hace unos 2500 años como medicina tradicional, para problemas ginecológicos, gástricos, trastornos hepáticos, enfermedades infecciosas, trastornos hematológicos, acné, psoriasis, dermatitis, erupción cutánea y otras afecciones crónicas (11,27). En la actualidad, se utiliza ampliamente en las industrias alimentaria, cosmética y farmacéutica. La cúrcuma se utiliza con diferentes propósitos alrededor del mundo, por ejemplo, en la India se utiliza en el curry, en Japón en el té, en Tailandia en cosméticos, en China como colorante, en Malasia como antiséptico, en Pakistán como agente antiinflamatorio, en Estados Unidos en mostaza, queso, mantequilla y papas fritas, como conservante y colorante (5,27,34).

2.2.5 Propiedades terapéuticas

Los estudios in vitro, in vivo y ensayos clínicos realizados con cúrcuma, han determinado que sus propiedades se deben principalmente a la curcumina, que demuestra propiedades como antioxidante, antimicrobiano, antiinflamatorio, antiangiogénico, propiedades antimutagénicas, antiagregación plaquetaria y antienvjecimiento, por lo que se presume, la curcumina tiene efectos protectores y preventivos contra varias enfermedades (3,4,27,35).

2.2.6 Propiedades farmacológicas de la cúrcuma

2.2.6.1 Solubilidad

La curcumina es un compuesto relativamente inestable que se degrada rápidamente de soluciones neutras a soluciones alcalinas (5). Ésta es soluble en álcalis o en solventes extremadamente ácidos debido a que es un compuesto tautomérico ceto-enol con una forma ceto predominante en soluciones ácidas o neutras y la forma enol es predominante en soluciones alcalinas, observándose propiedades como quelante de iones metálicos (4).

2.2.6.2 Actividad antioxidante y propiedades eliminadoras de Especies reactivas del oxígeno (ROS)

La curcumina se considera un antioxidante debido al grupo β -dicetona en su estructura. En 1994, se determinó que los principales mecanismos por los cuales la curcumina promueve gran parte de sus actividades son la inhibición de los radicales superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical óxido nítrico. Además, se ha propuesto que la curcumina también mejora la actividad de muchas enzimas antioxidantes como la catalasa, la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la hemooxigenasa-1 (OH-1), ayudando a reducir reducir la peroxidación lipídica, por lo tanto, disminuyendo el daño hepático. Adicionalmente, la curcumina tiene la capacidad de aumentar la actividad de las enzimas desintoxicantes xenobióticas tanto en el hígado como en los riñones, protegiendo contra los procesos de carcinogénesis (4,28).

Algunos estudios han descrito que una dosis de 200 mg/kg de curcumina en roedores con daño hepático y alto nivel de estrés oxidativo provocado, aumenta las actividades de SOD y catalasa y la capacidad antioxidante total hepática en el hígado. Mientras que, en una línea celular de hepatocitos humanos sometidos a tratamiento con un aditivo alimentario antimicrobiano como generador de radicales libres, la curcumina pudo evitar la formación de ERO al aumentar la actividad de SOD y reducir los niveles de glutatión (36,37). Asimismo, la curcumina regula otras enzimas como la glutatión transferasa y sus ARNm, aumenta tanto el nivel de glutatión reducido como los grupos sulfhidrilo solubles en ácido y elimina los radicales libres (4,27), estableciendo un papel radioprotector de la cúrcuma en la salud.

Algunos estudios han determinado un papel como neuroprotector de la curcumina, gracias a su capacidad de prevenir la lesión cerebral al suprimir el estrés oxidativo; otros describieron la disminución del estrés del retículo endoplásmico (RE) asociado a las especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que disminuye las células apoptóticas mediante la inhibición de la

acumulación de ERO. Por otro lado, otros estudios han descrito que la curcumina promueve un aumento en la generación intracelular de ERO o estrés del retículo endoplasmático al provocar una disfunción mitocondrial, siendo capaz de provocar selectivamente la inducción de efectos prooxidantes solo en células malignas (4).

2.2.6.3 Actividad antiinflamatoria

La cascada inflamatoria se ve involucrada en el desarrollo de enfermedades crónicas como las enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, endocrinas, neurodegenerativas y neoplásicas.

El estrés oxidativo puede provocar inflamación crónica y a su vez causar enfermedades crónicas. La producción de ERO modula la expresión de las vías que desempeñan un papel central en la respuesta inflamatoria y se cree que la curcumina regula la disminución del estrés oxidativo y la posterior inflamación. Según estudios *in vitro* e *in vivo*, puede disminuir la activación de las cascadas inflamatorias debido a su unión directa con las citocinas implicadas, actuando como un bloqueador (4,28).

2.2.6.4 Propiedades antimutagénicas

Se han investigado las propiedades antitumorales de la curcumina, en donde se describe su potencial anticancerígeno y su capacidad como adyuvante en la terapia antitumoral o reduciendo los efectos adversos asociados con el tratamiento.

Se ha observado que la curcumina es efectiva en muchas fases del desarrollo del cáncer, para suprimir la transformación, el inicio, el desarrollo y la invasión del tumor, la angiogénesis y el crecimiento tumoral o la metástasis (4,27).

Se determina que la curcumina suprime el crecimiento de células tumorales y también las vías de señalización celular que actúan en esta patología, previniendo el desarrollo de la misma (27). Las ERO y la inflamación están implicadas en procesos de carcinogénesis, por lo que las propiedades anticancerígenas de la curcumina se explican gracias a las actividades antioxidantes y eliminadoras de ERO ya mencionadas con anterioridad. Cabe mencionar que varias citoquinas se han enfocado como objetivo para la prevención y el tratamiento de tumores, y debido a que la curcumina puede inhibir algunas de estas citoquinas, se ha destacado su papel en cánceres que las sobreexpresan como el de cavidad oral, estómago, duodeno y colon (4). Por lo que la suplementación con curcumina podría suprimir la inflamación sistémica y mejorar significativamente la calidad de vida de

estos pacientes (11). También se afirma que la curcumina aumenta la eficacia de la radioterapia y, por lo tanto, puede abrir un camino más rápido al tratamiento (27).

2.2.7 Uso en otras patologías

2.2.7.1 Enfermedades cardiovasculares

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo complejo de trastornos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos (38). Este grupo de enfermedades se han asociado a factores de riesgo como una dieta poco saludable, sedentarismo, consumo de tabaco, consumo de alcohol, hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia y obesidad. La aterosclerosis es la principal causa de accidentes cerebrovasculares y paradas cardíacas, en donde la oxidación de lipoproteínas y los procesos oxidativos juegan un papel importante (4).

Existe una fuerte asociación entre el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la inflamación, por lo que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la curcumina cumplen un papel cardioprotector disminuyendo los niveles de moléculas inflamatorias, por lo que mejora el riesgo cardiovascular asociado a la inflamación (4,39). Además, se ha observado que la curcumina regula la disminución de la concentración de LDL y ox-LDL y aumenta el nivel de HDL al disminuir el estrés oxidativo (4,11). Por otra parte, la curcumina atenúa el estrés oxidativo y genera superóxido en los tejidos vasculares, generando un efecto cardioprotector (4).

Adicionalmente, al ser la dislipidemia un factor de riesgo importante, la actividad hipolipemiente de la curcumina al disminuir las concentraciones lipídicas juega un papel cardioprotector (11).

2.2.7.2 Enfermedades pulmonares

Las patologías pulmonares más estudiadas son la fibrosis, la bronquitis, la alergia y el asma en relación con procesos inflamatorios y alteraciones del estado redox. Los efectos de la curcumina en estos procesos son la disminución de la acumulación de células inflamatorias, la sobreproducción de citocinas y el aumento de los depuradores de ERO (4).

2.2.7.3 Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar es una enfermedad pulmonar intersticial crónica y progresiva que se caracteriza por una acumulación de células inflamatorias en las vías respiratorias, que

generan una elevación de citoquinas, ERO y factores de crecimiento que promueven la base de la cicatriz fibrótica. Aunque los mecanismos que subyacen esta patología no son bien conocidos, se cree que los fibroblastos son importantes en su patogénesis y progresión, por lo que la mayor proliferación, activación y migración de fibroblastos, así como su mayor producción de componentes de la matriz extracelular y la diferenciación a miofibroblastos se han propuestos como parte de su desarrollo y patogénesis (40).

Se ha demostrado que la curcumina disminuye los leucocitos y mediadores inflamatorios, promueve la apoptosis, inhibe la diferenciación, además incrementa defensas antioxidantes pulmonares (4,40), lo que pudiera respaldar el papel de la curcumina en el tratamiento de fibrosis pulmonar.

2.2.7.4 Alergia y asma

La alergia es una enfermedad pro inflamatoria mediada por citocinas y asimismo, el desarrollo del asma está mediado por moléculas inflamatorias. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una obstrucción reversible del flujo aéreo y broncoespasmo de intensidad variable. También se caracteriza por hiperplasia de células caliciformes, eosinofilia de las vías respiratorias, hipersecreción de moco e hiperreactividad a alérgenos endógenos y exógenos

Debido a las propiedades antiinflamatorias de la curcumina, se ha observado que es capaz de regular una disminución de los receptores en el asma. Por otra parte, la curcumina puede actuar como un eliminador de óxido nítrico y podría prevenir la inflamación bronquial en pacientes asmáticos y también puede disminuir la inflamación alérgica al regular el equilibrio Treg/Th17 con un aumento importante de las células Treg en modelos de asma. Además, se produce una inhibición de la producción de interleucinas, inmunoglobulina (Ig) y una disminución de los efectos de la histamina (4,39).

Abidi et al. realizaron un estudio en donde tras la administración de cápsulas de curcumina se observó una mejoría en los valores del volumen espiratorio medio forzado 1 s (FEV1), lo que significa una mejora en la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con asma bronquial (41).

2.2.7.5 Enfermedades hepáticas

Los efectos beneficiosos de la curcumina en las enfermedades hepáticas pueden deberse a sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y propiedades anti fibrogénicas. La curcumina

reduce el daño hepático inducido por el hierro al disminuir la peroxidación de lípidos, aumenta la actividad de las enzimas desintoxicantes xenobióticas y la capacidad antioxidante hepática total. Además, este curcuminoide puede aumentar la regulación de enzimas citoprotectoras inhibiendo la formación de ERO en el hígado (4). Los efectos antioxidantes e inhibidores de la curcumina sobre las citoquinas juegan un papel vital en su efecto contra una amplia gama de enfermedades hepáticas, ya que puede lograr una mejora de la fibrosis hepática en lesiones hepáticas alcohólicas, y una reducción del daño en la esteatohepatitis (4,11).

2.2.7.6 Síndrome metabólico

Según el American Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), el síndrome metabólico se define como “un grupo de afecciones que, en conjunto, aumentan el riesgo de sufrir cardiopatía coronaria, diabetes, accidente cerebrovascular, y otros problemas de salud graves” (42), por lo tanto se ha visto relacionada con la obesidad, la resistencia a la insulina, el estilo de vida y la dieta. Por esta razón, el síndrome metabólico también se denomina el “Cuarteto Mortal” de hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad (4).

El aumento de moléculas proinflamatorias secretadas directamente por los adipocitos está relacionado con la resistencia a la insulina y la inflamación crónica, por lo que nuevamente las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la curcumina juegan un papel importante. Varios estudios clínicos han reportado que la curcumina tiene efectos inmunomoduladores en la obesidad y la resistencia a la insulina porque disminuye las citoquinas, glucosa y hemoglobina glicosilada, además, aumenta los niveles de insulina en plasma y la actividad de la glucoquinasa hepática (4).

Por otro lado, también disminuye los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, colesterol y triglicéridos y aumenta el glucógeno hepático y la lipoproteína lipasa del músculo esquelético, de esta manera, la curcumina disminuye la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa asociadas con el consumo excesivo de grasas en la dieta, la obesidad y la diabetes tipo 2 (4,11).

2.2.7.7 Obesidad

El uso de la curcumina ayuda a reducir la ganancia de peso corporal y la angiogénesis en el tejido adiposo, disminuye la diferenciación de preadipocitos y la acumulación de lípidos en adipocitos maduros (4). Además, reduce los síntomas de ansiedad y depresión asociados a

la obesidad (43). La curcumina modula los niveles circulantes de interleucinas y el mediador mitogénico VEGF, gracias a su efecto inmunomodulador y también reduce el estrés oxidativo en pacientes obesos (11).

2.2.7.8 Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU), es un tipo de trastorno crónico y recidivante caracterizado por la inflamación del tracto gastrointestinal (11).

Se caracteriza por estrés oxidativo, estrés nitrosativo, infiltración de leucocitos y producción de citocinas proinflamatorias. La curcumina es capaz de suprimir las vías implicadas en la inflamación y oxidación, por lo tanto, reduce los síntomas (4,11).

2.2.8 Uso de la cúrcuma en las enfermedades neurodegenerativas

Varios estudios han demostrado que la curcumina podría ser útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades asociadas al envejecimiento, ya que tiene un papel neuroprotector debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiagregantes de proteínas, así previene la lesión cerebral gracias a la disminución o eliminación del estrés oxidativo. Esto, debido a que la curcumina aumenta la actividad de superóxido dismutasa, una de las principales enzimas antioxidantes, capaz de dismutar el superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno (4,34).

La curcumina es una molécula pleiotrópica, que se une directamente y limita la agregación de proteínas mal plegadas en varias enfermedades neurodegenerativas, además, mantiene la homeostasis del sistema inflamatorio, mejora la eliminación de agregados tóxicos del cerebro, elimina los radicales libres, quelata el hierro e induce elementos de respuesta antioxidante (2).

La curcumina disminuye la neuroinflamación, al reducir la expresión de citocinas proinflamatorias en la microglía. La EA muestra signos de una fagocitosis defectuosa para lo que se ha observado que la curcumina puede estimular la fagocitosis microglial y la eliminación de las placas de A β in vitro y aumentar la inducción de proteínas de choque térmico en respuesta a la adición de agregados de A β solubles a los cultivos de células neuronales. En la EP, la curcumina ha demostrado actuar como neuroprotector al actuar contra la degeneración dopaminérgica (4,35).

2.2.9 Formas de presentación

La curcumina está disponible en varias formulaciones: cápsulas, tabletas, ungüentos, bebidas energéticas, jabones y cosméticos (5).

2.3 Enfermedades neurodegenerativas

2.3.1 Definición

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de patologías de inicio insidioso, generalmente de etiología desconocida y que tienen en común ser progresivas. Estos trastornos están caracterizados por una disfunción progresiva y pérdida de neuronas; generan un significativo impacto individual y colectivo, con consecuencias en los entornos familiar, laboral, social, entre otros (44).

La progresión del cuadro clínico deriva en la incapacidad para realizar actividades con normalidad, a medida que incrementa la dependencia del paciente se vuelve más importante la figura del cuidador, generalmente un familiar del mismo.

El compromiso de los sistemas funcionales difiere entre los distintos trastornos y se asocia con un amplio espectro de presentaciones clínicas (6).

2.3.2 Etiología

Una característica importante de las enfermedades neurodegenerativas es la deposición anómala de proteínas con propiedades fisiológicas alteradas, conocidas como proteínas mal plegadas. Este concepto implica que la conformación estructural de proteínas normales cambia, derivando en una función patológica o acumulación potencialmente tóxica intra y extracelular (45).

2.3.3 Factores de riesgo

El envejecimiento es el principal factor de riesgo involucrado en las enfermedades neurodegenerativas. Esto se ha determinado observando la prevalencia e incidencia de trastornos por grupos etarios y encontrando una diferencia estadísticamente significativa que denote el envejecimiento como factor de riesgo determinante. Se explica mediante las consecuencias inherentes al proceso de senectud como la inestabilidad genómica, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, senescencia celular, desgaste de telómeros, pérdida de proteostasis, agotamiento de células madre, comunicación celular

alterada, entre otros; todos estos procesos correlacionados con el aumento de susceptibilidad de presentar estas enfermedades (9).

Otros factores de riesgo reconocidos son los antecedentes familiares, que determinan la predisposición genética de desarrollar algún trastorno neurológico. Si se habla de EA el sexo femenino tiene mayor riesgo; mientras que en EP el sexo masculino es el de riesgo (9,46). Además, la genética y los factores ambientales determinan la progresión de las patologías neurodegenerativas (47).

2.3.4 Fisiopatología

Como ya se mencionó, la acumulación anómala de proteínas es un componente fundamental de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, que sumado a la vulnerabilidad anatómica y procesos asociados con disfunción neuronal progresiva y muerte como estrés proteotóxico, estrés oxidativo, apoptosis y neuroinflamación intervienen y determinan los procesos fisiopatológicos. Los trastornos más frecuentes son las amiloidosis, taupatías y alfa-sinucleinopatías. Conformaciones proteicas anormales y su distribución celular y neuroanatómica constituyen las características histopatológicas principales al momento de realizar el diagnóstico específico, el cual se lo hace con una biopsia post mortem (12).

2.4 Cúrcuma y enfermedades neurodegenerativas

2.4.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa mortal que está asociada a la presencia de ovillos neurofibrilares extracelulares y placas seniles intracelulares (β -amiloide, $A\beta$) y la hiperfosforilación de proteínas tau lleva que lleva a la pérdida progresiva de neuronas y espinas dendríticas en las regiones del hipocampo y la corteza cerebral. Esto resulta en circuitos neuronales anormales y pérdida sináptica (2,5,35). A nivel molecular, la pérdida neuronal se puede asociar a una reducción de la actividad de la colina acetiltransferasa, resultando en una marcada disminución de los niveles de acetilcolina (ACh) (35).

El desarrollo de la EA se atribuye principalmente a factores ambientales, en particular: dieta, tabaquismo, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y lesiones craneoencefálicas graves (5) y se caracteriza por la pérdida de memoria a corto plazo y la disminución del rendimiento cognitivo y motor, que conduce a la demencia (2,35).

La EA no cuenta con un tratamiento capaz de prevenir la degradación neuronal, sin embargo, los enfoques terapéuticos se basan en anti-amiloides, la vacuna A β o el tratamiento con agentes complejantes de metales. Además, también se han utilizado fármacos que previenen la degradación de ACh para mejorar la cognición (p. ej., tacrina o donepezilo) (35).

La curcumina, debido a su fuerte actividad antiinflamatoria, podría ser utilizado como tratamiento para la EA, esto debido que los estudios in vitro han demostrado que la curcumina puede unirse a A β , lo que influye en la agregación de péptidos e inhibe la formación y elongación de las fibrillas. Además, la curcumina puede mejorar la captación celular de A β , evitando la deposición de placas y previniendo las agresiones celulares inducidas por el péptido amiloide, evitando o retardando la progresión de la enfermedad (2,5,35). Por otra parte, los estudios in vivo han permitido demostrar que la curcumina es capaz de rescatar la morfología neurítica distorsionada cerca de las placas de A β , disminuir el nivel sérico de A β y atenuar la inflamación y la activación de la microglía en modelos de roedores con AD (5).

Además, se conoce que la formación de especies reactivas de oxígeno es un mecanismo importante en la patogénesis de la EA, por lo tanto, gracias a la actividad antioxidante y eliminadora de radicales libres de la cúrcuma, inhibe la peroxidación lipídica, lo que a su vez reduce la acumulación de amiloide y la neurotoxicidad mediada por el estrés oxidativo (2).

2.4.2 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta, acumulación y agregación anormales de la proteína presináptica α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas como cuerpos de Lewy (2,5,35).

La EP se caracteriza por signos como rigidez, temblor, pereza de movimiento, bradicinesia, deterioro de la marcha, desequilibrio corporal, demencia y depresión (2,35). Esta patología puede acelerarse por la exposición a toxinas ambientales, estrés oxidativo o mutaciones en el gen de la α -sinucleína, que codifica una proteína que se encuentra en los cuerpos de Lewy (35).

En la EP, las principales causas de muerte neuronal son los altos niveles de radicales libres y las funciones mitocondriales comprometidas. Las neurotoxinas dañan selectivamente el complejo mitocondrial I de la cadena de transporte de electrones, lo que desencadena

estrés oxidativo y, por lo tanto, produce degeneración dopaminérgica (2). Es por esto que, los enfoques farmacológicos se centran en desarrollar fármacos capaces de aumentar la dopamina o reducir la actividad de la ACh en el cerebro (35).

La curcumina modula directamente la agregación de α -sinucleína in vitro, así como en estudios in vivo, modulando el daño dopaminérgico suprimiendo la apoptosis, induciendo la activación microglial y mejorando la locomoción (5).

Por otra parte, el uso de curcumina protege las neuronas dopaminérgicas contra el daño neuronal inducido por las neurotoxinas a través de la inhibición de las especies reactivas de oxígeno (ROS), la protección mitocondrial y los mecanismos antiapoptóticos (2,35).

2.4.3 Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por la pérdida progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores a nivel espinal o bulbar.

La curcumina suprime la agregación de proteínas, lo que retrasa la progresión de la enfermedad en modelos de roedores con ELA. Además, ya que el estrés oxidativo actúa en la patogénesis de la ELA, se ha demostrado que la curcumina ejerce sus efectos protectores al actuar como un antioxidante directo (eliminador de radicales libres) o indirecto (citoprotector) (2), pudiendo ser utilizado como un posible tratamiento (48).

2.4.4 Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es un trastorno neurodegenerativo autoinmune inflamatorio crónico. La patogenia implica el ataque del sistema inmunitario a las fibras mielinizadas, lo que provoca un retraso en la conducción nerviosa y un daño permanente a las fibras nerviosas y las neuronas (2,27). Los principales síntomas son fatiga, visión doble prolongada o visión borrosa, dificultad para caminar, sensación de entumecimiento u hormigueo en diferentes partes del cuerpo, dificultad en la coordinación y el equilibrio, rigidez muscular y espasmos musculares (2).

El proceso fisiopatológico en la EM incluye las células Th17 como un factor importante, y se ha observado que la curcumina suprime la diferenciación y el desarrollo de las células Th17 a través de la regulación negativa de citocinas proinflamatorias y las vías de señalización

inflamatoria y de inmunomodulación (27). Además, el potencial antioxidante de la curcumina reduce significativamente la muerte neuronal (2).

La activación de los astrocitos promueve la neuroinflamación y la progresión de la esclerosis múltiple por la degeneración axonal inducida principalmente por la producción excesiva de óxido nítrico, la activación de la señalización de la cascada inflamatoria e inmunomodulación. La curcumina suprime la activación de los astrocitos al inhibir los mediadores antiinflamatorios, el NO y las citocinas proinflamatorias (2).

Capítulo III

3.1 Objetivo general

- Desarrollar una revisión bibliográfica sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas

3.2 Objetivos específicos

- Identificar la bibliografía científica disponible sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas
- Sintetizar la bibliografía científica seleccionada sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas
- Evaluar la calidad metodológica de la bibliografía científica seleccionada sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas

Capítulo IV

4.1 Tipo de estudio

El presente trabajo de investigación es una revisión bibliográfica metodológica de tipo narrativo mediante la cual se analizaron las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en las enfermedades neurodegenerativas.

4.2 Área de estudio

La presente investigación se realizó en la ciudad de Cuenca, capital de la provincia del Azuay, en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. Esta revisión bibliográfica tiene un alcance tanto global como local teniendo en cuenta las propiedades de la cúrcuma, siendo ésta parte de la cultura de varias regiones, como parte de la dieta habitual de la población.

4.3 Universo y muestra

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos virtuales PubMed, BVS (Biblioteca Virtual de Salud), Cochrane y Scopus, a través de una ecuación de búsqueda que fue diseñada por los autores y la directora del estudio. La búsqueda se enfocó en estudios originales publicados en revistas científicas indexadas en los últimos 10 años sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en las enfermedades neurodegenerativas, seleccionando aquellos que cumplen los criterios de inclusión y descartando aquellos que no cumplen los mismos o tienen los de exclusión.

Se obtuvieron 1056 artículos mediante la aplicación de las ecuaciones de búsqueda diseñadas para este estudio en las cuatro bases de datos electrónicas: 702 de PubMed, 127 de Scopus, 60 de Cochrane y 167 de BVS. Se eliminaron 53 artículos duplicados, por lo que el total de artículos por revisar fue de 1004. Luego del análisis individual de cada artículo tomando en cuenta criterio de inclusión y exclusión, se seleccionaron 27 artículos de los cuales once fueron excluidos: uno se encontró duplicidad, uno era protocolo y nueve debido a la falta de accesibilidad del texto completo en las bases de datos electrónicas de acceso a través de la Universidad de Cuenca. Por lo tanto, el total de estudios seleccionados fue de dieciséis.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1 Criterios de inclusión

- Tipo de publicación: artículos originales publicados las bases de datos en revistas científicas indexadas
- Fuentes documentales: PubMed, Scopus, Cochrane, BVS.
- Periodo: 2013-2022
- Idioma de las publicaciones: inglés y español
- Palabras clave utilizadas: términos MeSH (neurodegenerative, alzheimer, parkinson, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, dementia, curcuma, curcumin, curcuminoids, turmeric, curcuma longa, sesquiterpenoids)
- Artículos originales.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Artículos en otros idiomas
- Publicaciones antes del 2013.
- Artículos no originales.
- Artículos tipo revisión bibliográfica, revisión sistemática y meta-análisis.
- Artículos realizados en animales.

4.5 Variables

Al ser una revisión bibliográfica, el presente trabajo no requiere de variables, pues no se realiza análisis estadístico.

4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

4.6.1 Método

Se ejecutó una revisión estructurada de artículos científicos de origen primario publicados en las bases de datos de PubMed, BVS (Biblioteca Virtual de Salud), Cochrane y Scopus.

4.6.2 Técnica

La búsqueda, identificación y selección de los artículos científicos se realizó mediante el siguiente procedimiento:

4.6.2.1 Identificación de artículos potenciales

La búsqueda e identificación de los artículos científicos se realizó mediante la elección de estudios de origen primario en idiomas inglés y español publicados en las bibliotecas virtuales PubMed, BVS (Biblioteca Virtual de Salud), Cochrane y Scopus, a fin de reducir el error aleatorio y el sesgo.

La búsqueda se ejecutó mediante la utilización de términos MeSH y creación de ecuaciones de búsqueda específicas para cada una de las bibliotecas digitales. Además, se utilizó el gestor bibliográfico “Zotero” con el fin de evitar la duplicación de artículos.

4.6.2.2 Selección de artículos potenciales

La selección de artículos se desarrolló en consideración a los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. A continuación, se ejecutó la lectura del Resumen (“Abstract”) de cada uno de los artículos potenciales seleccionados. En caso de incertidumbre sobre algún estudio en esta etapa, se llevó a cabo la lectura completa del texto del artículo.

Con el fin de incrementar la confiabilidad del proceso, los dos autores de este trabajo actuaron como revisores independientes en la selección de los artículos potenciales. El análisis de selección se reportó por medio de una matriz en Google Sheets lo cual permitió a la directora del estudio evaluar la concordancia de los criterios de selección de ambos revisores.

4.6.2.3 Extracción de datos de los artículos seleccionados

De igual manera que en el proceso de obtención de los artículos seleccionados, la extracción de los datos estuvo a cargo de dos revisores independientes (los autores del presente trabajo) para garantizar la confiabilidad en los resultados obtenidos. Para el reporte de extracción de datos se empleó una matriz en Google Sheets.

La valoración de la calidad metodológica de los artículos en revisión se realizó mediante la aplicación de la escala GRADE.

4.6.2.4 Análisis y presentación de los resultados

Los resultados obtenidos mediante una metodología reproducible, se presentan en este trabajo mediante resúmenes de la información obtenida. La interpretación de resultados incluye una discusión sobre las limitaciones del estudio y los posibles sesgos.

Adicionalmente se discute sobre la solidez de los resultados y su aplicabilidad, junto con recomendaciones para el desarrollo de futuros estudios.

4.6.3 Instrumentos

La información de interés obtenida de los estudios seleccionados se registró en bases de datos elaboradas en el programa Microsoft Excel. Los resúmenes de esta información recolectada se presentan en las tablas y gráficos.

Control de calidad: se verificó que los artículos sean de evidencia científica A y B.

4.7 Procedimientos

4.7.1 Autorización

Al ser una revisión bibliográfica metodológica de publicaciones científicas de fuentes primarias, esta investigación no necesita autorización específica de los autores dado que involucra la revisión y evaluación de resultados de publicaciones de acceso público mundial.

4.7.2 Capacitación

La capacitación para la elaboración de la ecuación de búsqueda, la evaluación de la calidad científica de los artículos seleccionados y para el desarrollo de la revisión bibliográfica metodológica estuvo a cargo de la Dra. Gabriela Machado Orellana, directora del presente proyecto de investigación. En el desarrollo del protocolo así como en la ejecución del trabajo de titulación, el grupo interdisciplinario de investigación “Pharmacological and Nutritional Sciences (PharmaNut)” brindó apoyo científico a través de su coordinadora, la Dra. Adriana Orellana PhD.

4.7.3. Supervisión

El presente trabajo de investigación fue supervisado por la Dra. Gabriela Machado Orellana, directora de este proyecto de investigación.

4.8 Plan de tabulación y análisis

La tabulación fue llevada a cabo por los autores del presente trabajo mediante la plataforma Google Sheets; la tabulación de la matriz de artículos de la ecuación de búsqueda se realizó mediante la asignación de un número a cada estudio incluido, además contó con el nombre del artículo, la base bibliográfica de la cual fue extraído, el DOI, los criterios de inclusión, el

resultado de la evaluación del cumplimiento de los criterios de inclusión, el nivel de evidencia y el país de publicación de cada uno de los estudios.

La tabulación de la matriz de resumen de artículos científicos seleccionados incluyó el número de artículo asignado, autores, año de publicación, idioma, título, revista, país de publicación, base bibliográfica de origen, información sobre el financiamiento del estudio y tipo de estudio. La matriz de la Tabla 1b se conformó con el número de artículo asignado, participantes del estudio analizado, objetivos del estudio, resultados del estudio y calidad de la evidencia GRADE. El cuadro de evidencia GRADE se detalló el número de artículo asignado, autores, título, tipo de estudio, calidad inicial asignada, factores que disminuyen la calidad de la evidencia, factores que aumentan la calidad de la evidencia y el resultado final del análisis con la calidad de evidencia GRADE adjudicada.

Finalmente, la tabulación del análisis de los resultados se estructuró con la bioactividad evidenciada en los estudios, la enfermedad en la cual se demostró su efecto, presentación y dosis empleada en el estudio, principio activo utilizado, efecto demostrado, artículo y referencia que respalda la información.

4.9 Aspectos éticos

Al ser una revisión bibliográfica metodológica de publicaciones originales, el estudio no requiere de aprobación ética para su ejecución. Por lo tanto, no fue necesaria la misma por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

4.10 Recursos

4.10.1 Recursos humanos

Autores del trabajo de titulación: Sebastián Cabrera y Andrea Torres

Directora y asesora: Dra. Gabriela Machado

Capítulo V

Resultados

5.1 Resultados de búsqueda

Una vez realizada la búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, BVS y Cochrane se obtuvieron 1056 artículos: 702 de Pubmed, 127 de Scopus, 167 de BVS y 60 de Cochrane. Tras eliminar cincuenta y dos estudios duplicados se obtuvo un total de 1004 artículos. Luego de la lectura preliminar de los 1004 artículos conforme a los criterios de inclusión y exclusión de este estudio, se seleccionaron 27 artículos de los cuales once fueron excluidos: uno era duplicado, uno era protocolo y nueve debido a la falta de accesibilidad del texto completo en las bases de datos electrónicas de acceso a través de la Universidad de Cuenca. Por lo tanto, el total de estudios seleccionados fue de 16. Ver Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura.

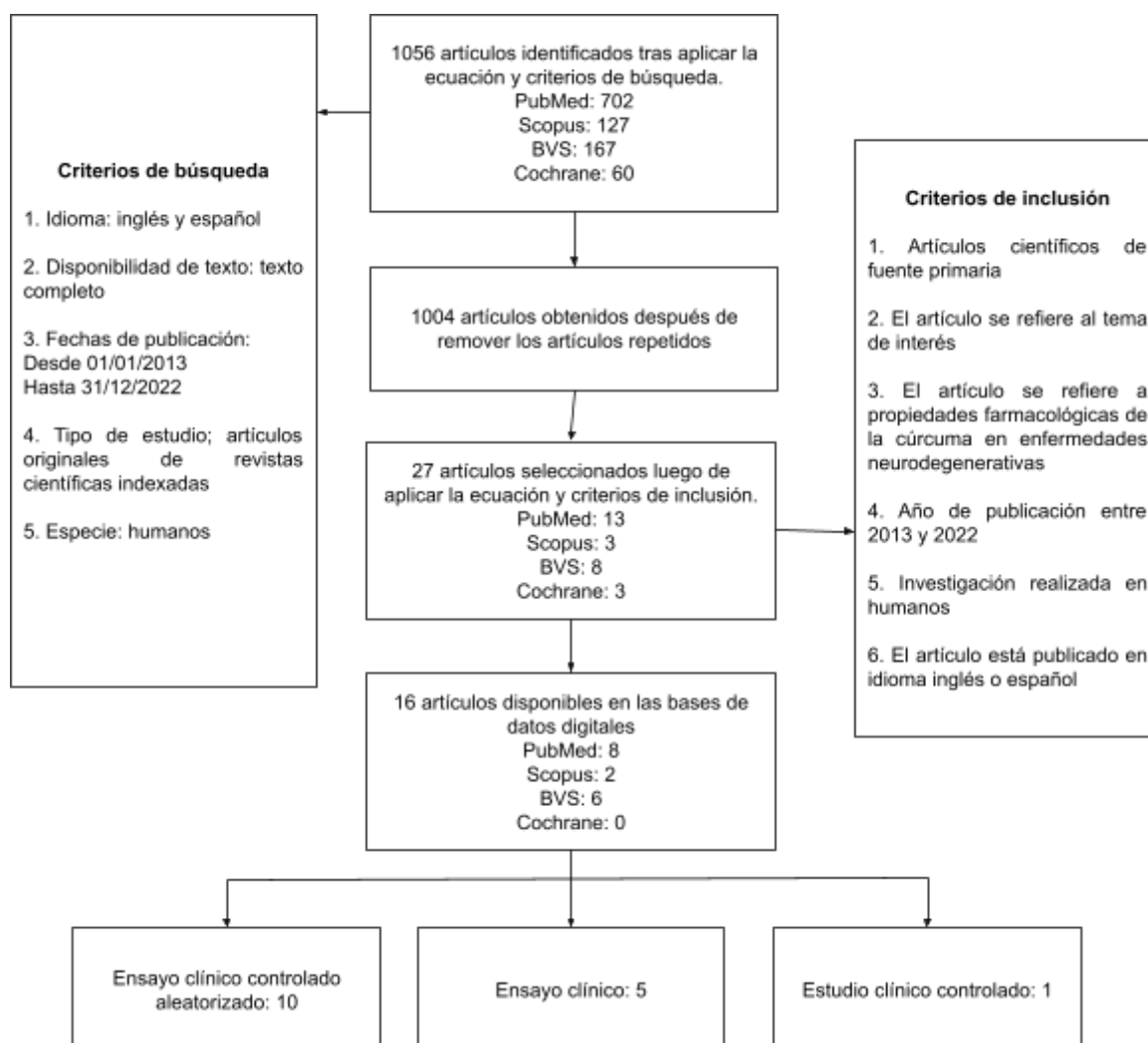
5.2 Clasificación de artículos por tipo de estudio

De los artículos seleccionados, el mayor número corresponde a los ensayos clínicos controlados aleatorizados con un 62,5%, mientras que el 31,3% y 6,3% corresponden a ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados, respectivamente. Ver Gráfico 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio.

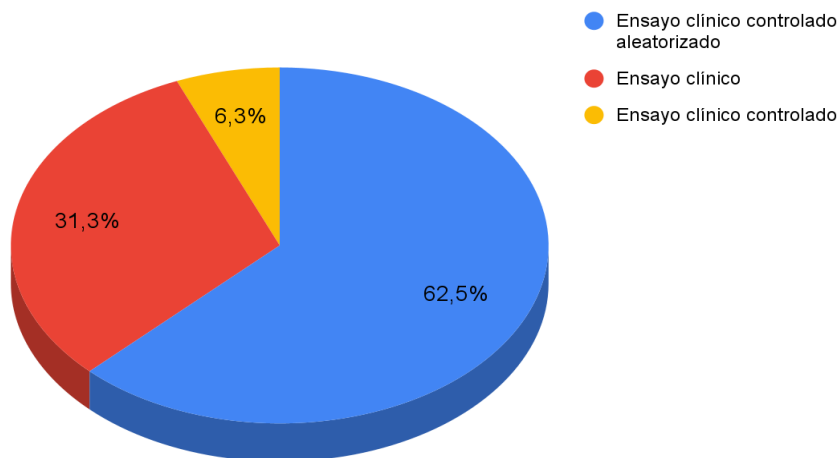
5.3 Clasificación de artículos por países

Los artículos fueron clasificados de acuerdo al país en donde se efectuó la investigación. La mayoría de los estudios analizados se realizaron en Estados Unidos, representando el 37,5%, seguido de Países Bajos y Suiza con el 31,3% y 18,8%, respectivamente. Además se incluyó dos estudios realizados en Inglaterra correspondiente al 12,5%. Ver Gráfico 3: Clasificación de artículos por países.

Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura

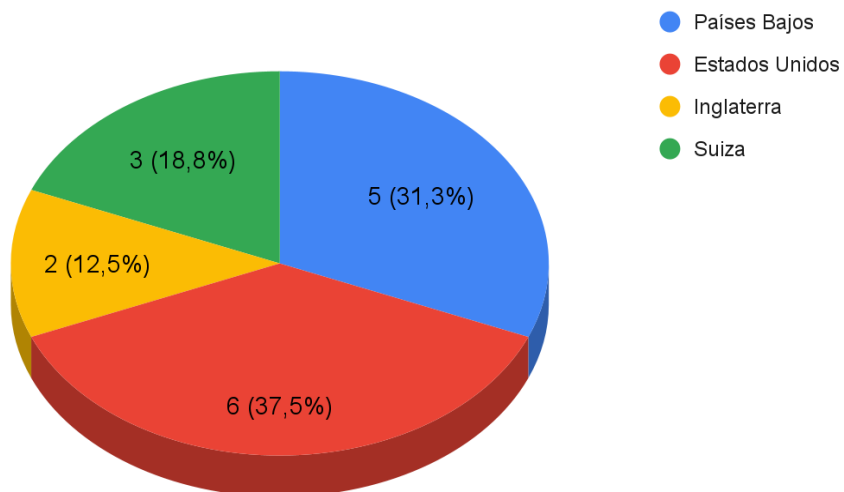


Elaboración: autores.

Figura 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio

Fuente: matriz resumen de artículos científicos

Elaboración: autores

Figura 3: Clasificación de artículos por países

Fuente: matriz resumen de artículos científicos

Elaboración: autores

5.4 Calidad metodológica de la evidencia obtenida

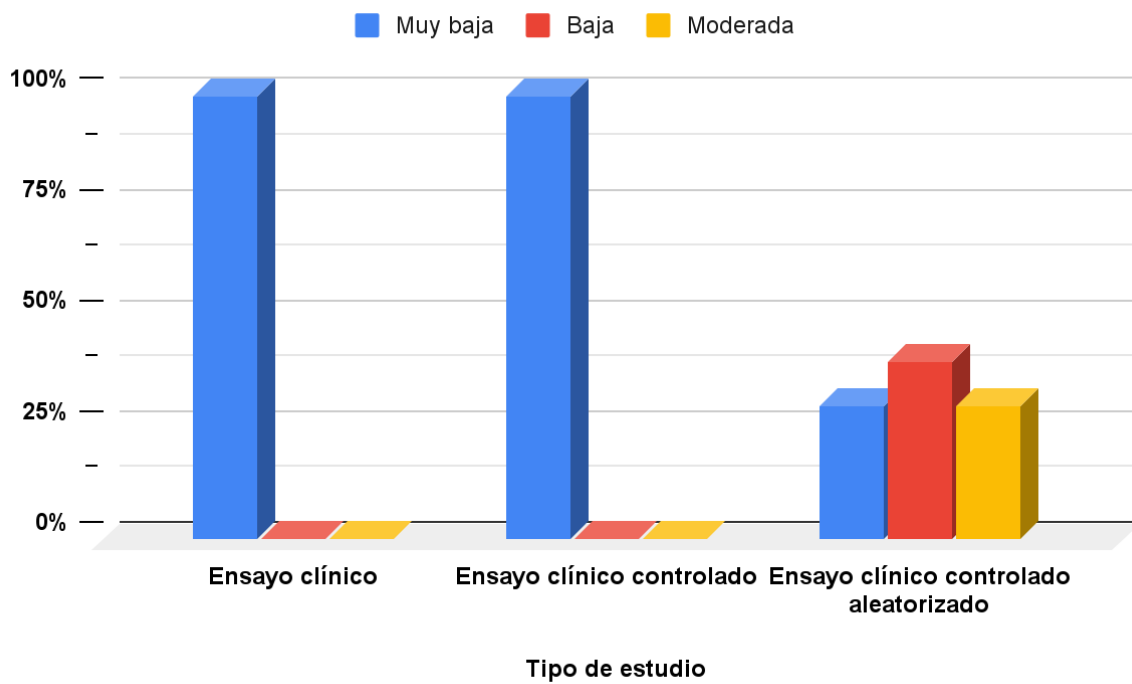
Según la herramienta GRADE, en una primera etapa los estudios experimentales son considerados de calidad alta, sin embargo, tras evaluar limitaciones y fortalezas de cada estudio la calidad de evidencia puede ser modificada (49). Ver Tabla 3: Matriz de la evaluación Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. El 50% de los ensayos clínicos controlados aleatorizados tienen calidad de evidencia baja, mientras que el 30% y 20%, corresponden a calidad de evidencia moderada y muy baja, respectivamente. En cuanto a los ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados presentaron calidad de evidencia muy baja en su totalidad.

Tabla 1: Clasificación de artículos por tipo de estudio y nivel de evidencia grade

Tipo de estudio	Muy baja	Baja	Moderada	Total
Ensayo clínico	5	0	0	5
Ensayo clínico controlado	1	0	0	1
Ensayo clínico controlado aleatorizado	3	4	3	10
Total	9	4	3	16

Fuente: matriz de evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Elaboración: autores

Gráfico 4: Calidad de evidencia de los estudios seleccionados

Fuente: matriz de evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Elaboración: autores

Tabla 2a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos

Artículo No.	Autor (es)	Año de publicación	Idioma	Título	Revista	País	Base Bibliográfica	Información sobre el financiamiento del estudio	Tipo de estudio
19	Kuszevski et al.	2020	Inglés	Effects of fish oil and curcumin supplementation on cerebrovascular function in older adults: A randomized controlled trial	Nutrition , Metabolism and Cardiovascular diseases	Países Bajos	PubMed	Blackmores Institute (research and education division of Blackmores Ltd.)	Ensayo clínico controlado aleatorizado
21	Small et al.	2018	Inglés	Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial	The American Journal of Geriatric Psychiatry	Estados Unidos	PubMed	Ahmanson Foundation, McComb Foundation, McMahan Foundation, Bob and Marion Wilson, Fran and Ray Stark Foundation Fund for Alzheimer's Disease Research, Plott Professorship (JRB), and the Parlow-Solomon Professorship (GWS), as well as grants P01-AG025831, AG13308, P50 AG 16570, MH/ AG58156, MH52453, AG10123, and M01-RR00865 from the National Institutes of Health; contract DE-FC03-87-ER60615 from the Department of Energy; and the General Clinical Research Centers Program.	Ensayo clínico controlado aleatorizado
55	Dolati et al.	2019	Inglés	Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis	Journal of Neuroimmunology	Países Bajos	PubMed	The Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz, Tabriz, Iran (GrantNumber:94/5-9/7).	Ensayo clínico controlado aleatorizado

68	Rainey-Smith et al.	2016	Inglés	Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults	The British Journal Of Nutrition	Inglaterra	PubMed	The McCusker Alzheimer's Research Foundation, and a grant awarded to SRS, KGG and RNM by the Hollywood Private Hospital Research Foundation (grant no. RF062). HRS is supported by the Australian CRC for Mental Health Programme. CogState Limited, Melbourne, Victoria, Australia, provided the computerised cognitive assessment battery utilised in this study free of charge. Biocurcuma TM and placebo capsules were provided free of charge by Arjuna Natural Extracts Limited, Kerala, India.	Ensayo clínico controlado aleatorizado
100	Ahmadi et al.	2018	Inglés	Safety and Efficacy of Nanocurcumin as Add-On Therapy to Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Randomized Clinical Trial	Neurotherapeutics	Estados Unidos	PubMed	Tehran University of Medical Sciences. Exir Nano company for providing the study drugs free of charge.	Ensayo clínico controlado aleatorizado
128	Ross, S. M.	2018	Inglés	Curcuma longa (Theracumin®): A Bioavailable Form of Curcumin and Its Cognitive Benefits	Holist Nursing Practice	Estados Unidos	PubMed	Información no detallada	Ensayo clínico controlado aleatorizado
220	Cox et al.	2014	Inglés	Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population	Journal of Psychopharmacology	Estados Unidos	PubMed	Verdure Sciences TM Pty.	Ensayo clínico controlado aleatorizado

241	Dolati et al.	2018	Inglés	Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Journal of Cellular Physiology	Estados Unidos	PubMed	The Student's Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences , Tabriz , Iran	Ensayo clínico controlado aleatorizado
802	Dolati et al.	2018	Inglés	Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis	International immunopharmacology.	Países Bajos	Scopus	The Immunology Research Center, Department of Immunology (94/5-9/7), and Tabriz University of Medical Sciences	Ensayo clínico
819	Thota et al.	2020	Inglés	Dietary supplementation with curcumin reduce circulating levels of glycogen synthase kinase-3B and islet amyloid polypeptide in adults with high risk of type 2 diabetes and Alzheimer's disease	Nutrients	Suiza	Scopus	Financiado por pliot grant from the Mary Castello bequest for Alzheimer's Disease Research and the Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle.	Ensayo clínico controlado aleatorizado
874	Ohashi et al.	2022	Inglés	Combined Treatment with Curcumin and Ferulic Acid Suppressed the A β -Induced Neurotoxicity More than Curcumin and Ferulic Acid Alone.	International journal of molecular sciences	Suiza	BVS	Grants-in-Aid for Scientific Research (Kakenhi) from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), grant number JP26461266, JP19K07965 (K.O.) and JP19K11698 (M.T.) y Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.	Ensayo clínico
885	Donadio et al.	2022	Inglés	The Effect of Curcumin on Idiopathic Parkinson Disease: A Clinical and Skin Biopsy Study.	Journal of neuropathology and experimental neurology	Inglaterra	BVS	Información no detallada	Ensayo clínico

915	Abrahams et al.	2021	Inglés	Curcumin pre-treatment may protect against mitochondrial damage in <i>LRRK2</i>-mutant Parkinson's disease and healthy control fibroblasts.	Biochemistry and biophysics reports	Países Bajos	BVS	This work is based on the research supported wholly/in part by the National Research Foundation of South Africa, NRF, (Grant Numbers: 106052, 96072, 120719), the South African Medical Research Council (Self-Initiated Research Grant), and Stellenbosch University. SA is supported by the NRF and the Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University.	Ensayo clínico controlado
983	Jairani et al.	2019	Inglés	Apolipoprotein E Polymorphism and Oxidative Stress in Peripheral Blood-Derived Macrophage-Mediated Amyloid-Beta Phagocytosis in Alzheimer's Disease Patients.	Cellular and molecular neurobiology.	Estados Unidos	BVS	Indian Council of Medical Research, Government of India, Sanction Order No. 53/2/2011/CMB/ BMS (GS) and research fellowship Council of Scientific and Industrial Research (JPS and APM) and Institute research fellowship from SCTIMST (DK).	Ensayo clínico
987	Dolati et al.	2018	Inglés	Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators.	Pharmacologic al reports : PR.	Suiza	BVS	Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Grant No.: 94-84)	Ensayo clínico controlado aleatorizado
992	Tabira & Kawamura	2018	Inglés	A Study of a Supplement Containing Huperzine A and Curcumin in Dementia Patients and Individuals with Mild Cognitive Impairment.	Journal of Alzheimer's disease : JAD.	Países Bajos	BVS	Parcialmente apoyado por Lequio Pharma Co.	Ensayo clínico

Tabla 2b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: participantes, objetivos, resultados y calidad de la evidencia GRADE

Artículo No.	Participantes	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Calidad de evidencia GRADE
19	Ciento cincuenta y dos adultos mayores sedentarios con sobrepeso u obesidad (50-80 años, índice de masa corporal: 25-40 Kg/m ²).	Investigar los efectos del aceite de pescado, la cúrcuma o su combinación en la función cerebrovascular y biomarcadores metabólicos e inflamatorios.	La curcumina en combinación con aceite de pescado incrementó los niveles de HDL.	Muy baja
21	Cuarenta sujetos (51-84 años) con rendimiento cognitivo normal o deterioro cognoscitivo leve	Estudiar el efecto de la cúrcuma sobre la memoria en adultos no dementes y explorar su impacto en la acumulación de amiloide cerebral y <i>tau</i> .	La memoria verbal a largo plazo mejoró con curcumina. La curcumina también mejoró la memoria verbal total, la memoria visual y la atención en comparación con el placebo.	Baja
55	Cincuenta pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS), (28-51 años, IMC de 19 a 30 Kg/m ²)	Especificar los efectos de la nanocurcumina en la frecuencia y funcionamiento de las células <i>Treg</i> en pacientes con RRMS, la expresión del factor de transcripción relacionado y los niveles de secreción de citoquinas.	Mejor supresión mediada por <i>Treg</i> . Aumento en la proporción de las células <i>Treg</i> y aumento de los niveles de expresión de TGF- β , IL-10 y FoxP3 en pacientes con RRMS.	Baja

68	Noventa y seis individuos (40-90 años) sanos	Investigar la capacidad de la curcumina para prevenir el deterioro cognitivo en una población de adultos mayores.	El grupo tratado con curcumina mantuvo los resultados en la Evaluación Cognitiva de Montreal, mientras que en el grupo control se observó una disminución en el rendimiento al término del estudio.	Baja
100	Cincuenta y cuatro pacientes con diagnóstico definido o probable de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) (18-85 años).	Evaluar la seguridad y eficacia de la nanocurcumina como agente coadyuvante antiinflamatorio y antioxidante en adultos con ELA.	En el grupo de curcumina se observó una diferencia significativa en términos de supervivencia respecto al control, especialmente en pacientes con síntomas bulbares.	Muy baja
128	Cuarenta individuos (51-84 años) sanos o con deterioro cognoscitivo leve	Determinar los efectos de la curcumina en el rendimiento de la memoria de adultos no dementes y su impacto potencial en la neurodegeneración.	Se demostraron mejoras en memoria y atención al término del estudio. Además, menor acumulación de placas amiloides y <i>Tau</i> evaluado mediante PET.	Moderada
220	Sesenta participantes (60-85 años) sanos	Investigar los efectos de la administración aguda y crónica de curcumina en adultos mayores sanos.	Una hora después de la administración, la curcumina mejoró el rendimiento en la atención sostenida y la memoria de trabajo. La memoria y el estado de ánimo fueron significativamente mejores después del tratamiento crónico.	Moderada
241	Cincuenta pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple (edad media 34.6 ± 8.4 años)	Identificar los efectos de la nanocurcumina sobre los microARN (miARN) en la sangre de pacientes con RRMS.	La nanocurcumina es capaz de restaurar el patrón de expresión de los miARN desregulados en pacientes con RRMS.	Muy baja

802	Sesenta pacientes (28-51 años, IMC entre 19-30) con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.	Examinar los efectos de la nanocurcumina en la frecuencia de las células Th17 y la secreción de citoquinas de pacientes con RRMS.	Disminución significativa en los parámetros asociados a Th17, como la frecuencia de células Th17 y los niveles de expresión de RORyt e IL-17.	Muy baja
819	Veinte y nueve participantes (30-70 años, IMC de 25-45) con diagnóstico de prediabetes.	Investigar los efectos de la curcumina sobre los péptidos clave implicados en la resistencia a la insulina y patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA) en personas con prediabetes.	Reducción de los niveles circulantes de IAPP y GSK-3 β , marcadores involucrados en la patogénesis de la EA.	Baja
874	Estudio realizado en células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) obtenidas de la Colección Europea de Cultivos Celulares Autenticados.	Evaluar un tratamiento combinado de curcumina (Cur) y ácido ferúlico (FA) para la citotoxicidad neuronal inducida por amiloide- β (A β) en células SH-SY5Y.	Los efectos en la citotoxicidad de las células SH-SY5Y fueron aumento en la viabilidad celular, disminución en la agregación de A β , disminución de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y ERO mitocondriales, y reparación del daño de la membrana.	Muy baja
885	Diecinueve pacientes diagnosticados con Enfermedad de Parkinson (EP) (de inicio tardío >45 años) y función cognitiva preservada.	Determinar los efectos de la suplementación con curcumina en escalas clínicas y la acumulación mal plegada de α -sinucleína (p-syn) en biopsias de piel en 19 pacientes con EP.	El grupo de curcumina mostró mejores resultados en COMPASS-31 y NMSS, así como disminución de los depósitos de p-syn.	Muy baja
915	Estudio realizado en fibroblastos de pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) con mutación LRRK2 y controles sanos.	Investigar el potencial terapéutico de la curcumina para combatir la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson utilizando un modelo en fibroblastos.	La curcumina demostró efectos protectores en la función mitocondrial administrada previo al agente citotóxico (Paraquat).	Muy baja

983	Ochenta y cinco individuos con Enfermedad de Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve y controles sanos.	Estudiar los efectos de la curcumina en su capacidad para modificar funciones macrofágicas en monocitos de sangre de pacientes con EA.	En los pacientes tratados con curcumina el potencial fagocítico de A β de los macrófagos mejoró significativamente.	Muy baja
987	Cincuenta pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple (28-51 años) en condición recidivante.	Identificar los efectos de la nanocurcumina en mediadores inflamatorios en pacientes con RRMS.	Disminución significativa en los niveles de expresión de ARNm de miR-145, miR-132, miR-16, STAT1, NF- κ B, AP-1, IL-1 β , IL-6 en el grupo de tratamiento. Los niveles de IFN- γ , CCL2 y CCL5 se redujeron también.	Moderada
992	Treinta y tres pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (EA) o Deterioro cognitivo leve (DCL).	Evaluar un suplemento que contiene <i>Huperzia Serrata</i> y curcumina en pacientes con EA y DCL.	Mejora en las funciones cognitivas evaluadas mediante la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer Subescala Versión japonesa.	Muy baja

Tabla 2c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE

Artículo No.	Calidad de Evidencia Grade	Justificación del GRADE asignado
19	Muy baja	Control inadecuado de factores confusores. Tiempo corto de estudio. Inconsistencia de resultados. Muestra pequeña (152). Pérdida de seguimiento (32).
21	Baja	Control inadecuado de factores de confusión (educación). Muestra pequeña (40)
55	Baja	Pérdida de seguimiento (9). Muestra pequeña (50)
68	Baja	Tiempo corto de estudio. Muestra pequeña (96).
100	Muy baja	Tiempo corto de estudio. Inconsistencia de resultados. Muestra pequeña (54)
128	Moderada	Muestra pequeña (40)
220	Moderada	Muestra pequeña (60)
241	Muy baja	Estudio en células (in vivo). Tiempo corto de estudio. Muestra pequeña. (50)
802	Muy baja	No existe aleatorización. Pérdida de seguimiento (9). Muestra pequeña (50)
819	Baja	Tiempo corto de estudio. Muestra pequeña (29)
874	Muy baja	Estudio en células. No existe aleatorización. Diferentes tamaños de muestras de comparación. Muestra pequeña (16)
885	Muy baja	Estudio en células. No existe aleatorización. Muestra pequeña (40)
915	Muy baja	Estudio en células. No existe aleatorización. Muestra pequeña (9)

983	Muy baja	No existe aleatorización. Muestra pequeña (85)
987	Moderada	Muestra pequeña (50)
992	Muy baja	No existe aleatorización ni grupo de control. Muestra pequeña (46)

Tabla 3: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Artículo No.	Autor (es)	Título	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia GRADE
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis - Respuesta	Efecto de factores confusores	
19	Kuszevski et al.	Effects of fish oil and curcumin supplementation on cerebrovascular function in older adults: A randomized controlled trial	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Control inadecuado de factores confusores Tiempo corto de ECCA Pérdida de seguimiento de 32 personas	Inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	152 personas Retiradas 32	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
21	Small et al.	Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Control inadecuado de factores confusores - educación	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	40 personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
55	Dolati et al.	Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Pérdida de seguimiento 9/50	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	50 Personas Retiradas 9	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

68	Rainey-Smith et al.	Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Corto periodo de tiempo. 12 meses	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	96 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
100	Ahmadi et al.	Safety and Efficacy of Nanocurcumin as Add-On Therapy to Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Randomized Clinical Trial	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Corto periodo de tiempo. 12 meses	Inconsistencia de resultados, no muestra impacto en neuroprotección y función motora	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	54 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
128	Ross, S. M.	Curcuma <i>longa</i> (Theracumin®): A Bioavailable Form of Curcumin and Its Cognitive Benefits	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	No se describen limitaciones	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	40 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
220	Cox et al.	Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	No existen limitaciones	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	60 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
241	Dolati et al.	Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Corto periodo de tiempo. 6 meses	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	50 Personas - 35 individuos sanos	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja

802	Dolati et al.	Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis	Ensayo clínico	Moderada	No existe aleatorización. Pérdida de seguimiento 9/50	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	50 Personas -35 individuos sanos retirados 9	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
819	Thota et al.	Dietary supplementation with curcumin reduce circulating levels of glycogen synthase kinase-3B and islet amyloid polypeptide in adults with high risk of type 2 diabetes and Alzheimer's disease	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	Corto periodo de tiempo. 12 semanas	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	29 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
874	Ohashi et al.	Combined Treatment with Curcumin and Ferulic Acid Suppressed the A β -Induced Neurotoxicity More than Curcumin and Ferulic Acid Alone.	Ensayo clínico	Moderada	No existe la aleatorización. Diferentes tamaños de muestras de comparación	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	16 muestras	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
885	Donadio et al.	The Effect of Curcumin on Idiopathic Parkinson Disease: A Clinical and Skin Biopsy Study.	Ensayo clínico	Moderada	No existe aleatorización.	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	40 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
915	Abrahams et al.	Curcumin pre-treatment may protect against mitochondrial damage in <i>LRRK2</i>-mutant Parkinson's disease and healthy control fibroblasts.	Ensayo clínico controlado	Moderada	No existe aleatorización ni enmascaramiento	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	9 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja

983	Jairani et al.	Apolipoprotein E Polymorphism and Oxidative Stress in Peripheral Blood-Derived Macrophage-Mediated Amyloid-Beta Phagocytosis in Alzheimer's Disease Patients.	Ensayo clínico	Moderada	No existen aleatorización	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	85 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
987	Dolati et al.	Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators.	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Alta	No se describen limitaciones	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	50 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
992	Tabira & Kawamura	A Study of a Supplement Containing Huperzine A and Curcumin in Dementia Patients and Individuals with Mild Cognitive Impairment.	Ensayo clínico	Moderada	No existe aleatorización ni grupo de control	No se describe inconsistencia de resultados	No se describe indirectividad	Muestra pequeña	No se describen sesgos de publicación	46 Personas	No se describen gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja

Tabla 4: Análisis de resultados

Bioactividad	Enfermedad	Presentación y dosis	Principio activo	Efecto	Artículo	Referencia
Antioxidante	Enfermedad de Alzheimer	Curcumina 180 mg al día	Curcumina	Reducción de niveles circulantes de GSK-3 β y IAPP.	Dietary Supplementation with Curcumin Reduce Circulating Levels of Glycogen Synthase Kinase-3 β and Islet Amyloid Polypeptide in Adults with High Risk of Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease	Thota et al., 2020.
		—	Curcumina	Combinada con ácido ferúlico, disminución de agregación de A β , especies reactivas de oxígeno (ERO), ERO mitocondrial y reparación del daño de la membrana.	Combined Treatment with Curcumin and Ferulic Acid Suppressed the A β -Induced Neurotoxicity More than Curcumin and Ferulic Acid Alone	Ohashi et al., 2022.
	Enfermedad de Parkinson	—	Curcumina	Efectos protectores en la función mitocondrial.	Curcumin pre-treatment may protect against mitochondrial damage in LRRK2-mutant Parkinson's disease and healthy control fibroblasts	Abrahams et al., 2021.
Memoria	Deterioro cognoscitivo leve	Theracurmin® 90 mg dos veces al día	Nanocurcumina	Mejora de la memoria verbal a largo plazo, la memoria visual y atención.	Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: a Double-Blind, Placebo-Controlled 18- Month Trial	Small et al., 2017.
		Biocurcumax® 500 mg tres veces al día	Nanocurcumina	Prevención del deterioro cognitivo mediante la aplicación de la Evaluación Cognitiva de Montreal.	Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults	Rainey-Smith et al., 2016.
		Longvida Optimized Curcumin® 400 mg al día	Nanocurcumina	Mejora en atención sostenida, memoria de trabajo y estado de ánimo.	Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population	Cox et al., 2014.
	Enfermedad de	Curcumina 60 mg al día	Curcumina	Mejora significativa en la función cognitiva	A Study of a Supplement Containing	Tabira et al., 2018.

	Alzheimer			mediante la escala ADAS-Jcog.	Huperzine A and Curcumin in Dementia Patients and Individuals with Mild Cognitive Impairment	
Anti- inflamación	Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)	Nanocurcumina 80 mg al día	Nanocurcumina	Aumento de la supervivencia en pacientes con síntomas bulbares.	Safety and Efficacy of Nanocurcumin as Add-On Therapy to Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Randomized Clinical Trial	Ahmadi et al., 2018.
	Enfermedad de Alzheimer	—	Curcumina	Mejora significativa del potencial fagocítico Aβ.	Apolipoprotein E Polymorphism and Oxidative Stress in Peripheral Blood-Derived Macrophage-Mediated Amyloid-Beta Phagocytosis in Alzheimer's Disease Patients	Jairani et al., 2019.
	Esclerosis Múltiple	Nanocurcumina 80 mg al día	Nanocurcumina	Reducción de los niveles de NF-κB, IL-1β, IFN-γ, IL-6 y AP-1.	Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators	Dolati et al., 2018.
Inmuno- modulación	Esclerosis Múltiple recidivante (EMRR)	Nanocurcumina 80 mg al día	Nanocurcumina	Aumento de la proporción de células <i>Treg</i> y niveles de TGF-β, IL-10 y FoxP3. Mejor supresión mediada por <i>Treg</i> .	Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis	Dolati et al., 2019.
		Nanocurcumina 80 mg al día	Nanocurcumina	Disminución de células Th17 y menor expresión IL-17 y RORγt	Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis	Dolati et al., 2018.
Regulador de síntesis proteica	Deterioro cognoscitivo leve	Theracurmin® 90 mg dos veces al día	Nanocurcumina	Disminución de acumulación de Aβ y proteína Tau	A Bioavailable Form of Curcumin and Its Cognitive Benefits	Maxine et al., 2018.
	Esclerosis Múltiple (EM)	Nanocurcumina 80 mg al día	Nanocurcumina	Restauración del patrón de expresión de miARN desregulado	Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Dolati et al., 2017.

	Enfermedad de Parkinson (EP)	Curcumina 1 g dos veces al día	Curcumina	Reducción de los depósitos de α -sinucleína.	The Effect of Curcumin on Idiopathic Parkinson Disease: A Clinical and Skin Biopsy Study	Donadio et al., 2022.
Hipolipemiente	Adultos sanos	Longvida Optimized Curcumin® 400 mg al día	Nanocurcumina	Reducción significativa del colesterol total y LDL.	Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population	Cox et al., 2014.

Capítulo VI

Discusión

Los resultados del presente trabajo de investigación demuestran las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en las enfermedades neurodegenerativas, obteniendo como resultado que la curcumina, principal curcuminoide bioactivo, tiene efecto en la memoria, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, actividad en la inmunomodulación, regulador de síntesis proteica e hipolipemiante.

Según los artículos analizados dentro de esta investigación, la curcumina está siendo estudiada en enfermedades como deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Parkinson (EP).

La bioactividad de la *Curcuma longa* se estudia a través de su curcuminoide principal: curcumina, que tiene una biodisponibilidad limitada administrada vía oral, por lo cual, se administra como nanopartículas de curcumina llamadas nanocurcumina; en esta formulación se ha demostrado un incremento de su potencial terapéutico y una mayor protección de la inactivación precoz inducida por hidrólisis (30,50). Según Ma et al., la nanocurcumina aumentó la biodisponibilidad in vivo y distribución tisular 60 veces comparada con la curcumina en modelos murinos (33). Una vez absorbida, tanto la curcumina como la nanocurcumina atraviesan la barrera hematoencefálica (51).

De los dieciséis artículos seleccionados, diez utilizaron como principio activo nanocurcumina, ya sea en su presentación genérica o mediante fórmulas patentadas como Theracurmin®, Biocurcumax® o Longvida Optimized Curcumin®; los seis restantes ocuparon curcumina, de los cuales tres son ensayos realizados in vivo.

Adicionalmente, se pudo evidenciar que la seguridad con el uso de la cúrcuma es muy alta, pues en los diferentes estudios incluidos se varía la dosis y formas de presentación que van desde 60 mg a 2000 mg al día de curcumina y 80 mg a 180 mg al día de nanocurcumina sin reportarse reacciones adversas de gravedad en ningún caso. Tampoco se reportaron reacciones con los compuestos administrados simultáneamente como L-dopa en un estudio de EP o las formulaciones patentadas que contenían nanocurcumina.

6.1 Antioxidante

El sistema nervioso es especialmente vulnerable al estrés oxidativo debido al gran consumo de oxígeno que requiere para mantener su elevada tasa metabólica (52) influyendo en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas. Thota et al. observó que tras la administración de curcumina en una dosis de 180 mg al día, se produce una reducción significativa de los niveles circulantes de polipéptido amiloide de los islotes (IAPP) y glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), marcadores involucrados en la patogénesis de la EA (53). Este estudio presentó un nivel de evidencia bajo debido al tamaño de la muestra (n=29) y el tiempo de seguimiento del estudio (12 semanas). Se cree que el principal mecanismo de protección de la curcumina contra la agregación Tau podría asociarse a la dimerización de tau impulsado por el daño oxidativo, la peroxidación de lípidos o los disulfuros regulados por redox (54).

En un estudio realizado por Ohashi et al., sobre el uso combinado de curcumina con ácido ferúlico en la EA, concluyó una disminución de agregación de β -amiloide (A β), especies reactivas de oxígeno (ERO) y ERO mitocondrial, además de una reparación del daño de la membrana (55), por lo tanto, una terapia de prevención preclínica temprana con curcumina, podría influir en la acumulación o eliminación de la patología cerebral A β y tau, y/o reducir el estrés oxidativo y la inflamación crónica, ralentizando o revirtiendo los cambios patológicos en la EA (56). Debido al tamaño de la muestra y al ser un estudio in vivo, fue considerado con un nivel de evidencia muy bajo.

Por otra parte, un estudio realizado in vivo por Abrahams et al., demostró el potencial antioxidante a nivel celular con un efecto protector de la función mitocondrial en fibroblastos de pacientes con EP, esto pudiera retrasar la neurodegeneración en esta patología ya que la disfunción mitocondrial es uno de los fundamentos en la patogénesis de la EP (57), este estudio presenta un nivel de evidencia muy bajo debido al tamaño de la muestra y al tipo de estudio. Sin embargo, una investigación realizada por Ghodsi et al., en donde se administró 80 mg al día de curcumina al día a pacientes con EP, arrojó resultados heterogéneos, aplicando la Escala unificada de calificación de la enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS) y el Cuestionario de la enfermedad de Parkinson (PDQ-39) no se logró demostrar mejoría en la calidad de vida y los síntomas clínicos de estos pacientes, por lo que se recomienda conducir ensayos clínicos adicionales en un número mayor de pacientes con EP que permitan una comparación de estos resultados con un grado de evidencia mayor (58).

Adicionalmente, comparando con otras fuentes bibliográficas, se encontró otro mecanismo de actuación de la curcumina es en la EM, en la prevención de la generación de radicales libres y fosforilación de la cadena ligera de miosina, lo cual ayuda a la prevención de la interrupción de barrera hematoencefálica. Además, la etapa final de la EM se destaca por la destrucción producida en los axones de las neuronas, la cual podría ser controlada mediante la reducción de la liberación de óxido nítrico (NO) a través de la JNK vía de fosforilación gracias a la actuación de la curcumina (59).

6.2 Memoria

Se ha descrito que la cúrcuma podría tener un efecto neuroprotector debido a las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anti amiloides y posiblemente anti-tau que posee (60), demostrando ser un excelente suplemento que pudiera ayudar a prevenir el deterioro cognitivo, la pérdida de memoria y el desarrollo de demencias.

Un estudio realizado por Small et al., observó que el consumo de 90 mg de curcumina dos veces al día en adultos sin demencia, mejora la memoria verbal a largo plazo, la memoria visual y la atención (61). Resultados similares se describen en el estudio paralelo realizado por Ross S. M., quien establece que la curcumina demuestra beneficios significativos en la memoria y la atención en pacientes adultos sin demencia después de 18 meses de tratamiento (62). Tras el análisis mediante tomografía por emisión de positrones (PET-TC), realizado antes y después del tratamiento con curcumina, se sugirió que los beneficios conductuales y cognitivos estaban asociados a la disminución de la acumulación de placas amiloides y los ovillos tau principalmente en la amígdala y el hipotálamo, regiones del cerebro encargadas de la modulación del estado de ánimo y la memoria (61). Por lo tanto, la capacidad de la curcumina para unirse a la estructura plegada β de los amiloides es un mecanismo por el cual podría producirse la reducción de la carga de placa observada (51,63). Sin embargo, este estudio muestra un nivel de evidencia baja, debido a la limitada población en estudio y el control inadecuado de factores confusores. Una revisión sistemática realizada por Mohseni et al., también describe la disminución de la agregación de A β en la EA con la administración de curcumina (64).

Según Rainey-Smith et al., el consumo de 500 mg de curcumina tres veces al día, demostró que puede prevenir el deterioro cognitivo, esto fue observado en una interacción significativa entre el tiempo y el grupo de tratamiento para la prueba de Evaluación cognitiva de Montreal, en donde a los seis meses de tratamiento, el grupo placebo mostró una disminución en la función cognitiva general que no se observó en el grupo de curcumina

(65). Al igual que en el estudio anterior, el nivel de evidencia es baja, debido a la breve duración del ensayo y una muestra pequeña.

Además, Cox et al., describió que el consumo suplementario de 400 mg de curcumina al día mejora la atención sostenida, memoria de trabajo y estado de ánimo luego de un mes de tratamiento, sin embargo, no se observaron efectos en la memoria a largo plazo (66). En el caso de este estudio, se describe un nivel de evidencia moderado debido a una población reducida. El mecanismo exacto mediante el cual la curcumina ejerce sus efectos sobre la cognición y la memoria permanece incierto, aunque existen teorías propuestas en base a ensayos preclínicos donde se indicó que este compuesto puede inhibir la monoamino oxidasa e incrementar los niveles de serotonina y dopamina tras una hora de su administración, así como se determinó que puede inhibir la acumulación de A β y mejorar la neurogénesis (67). Por otra parte, en la EA la curcumina pudiera actuar con sus propiedades anti inflamatorias y anti oxidantes (61), previniendo el desarrollo y evolución de la misma.

Según Tabira & Kawamura, en pacientes con EA se evidenció una mejora significativa en la función cognitiva ante la administración conjunta de curcumina con *Huperzia serrata*. Esta mejoría se observó al aplicar la Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Jcog) y el mini-mental test (MMSE), adicionalmente, los cuidadores mencionaron que los pacientes mejoraron su estado de ánimo y la comunicación verbal, funciones de la memoria, redujeron las alucinaciones y no rechazaban los medicamentos (68), de tal manera que la suplementación de este compuesto contribuyó a una mejor calidad de vida, sin embargo, esta evidencia es de nivel muy baja, debido a una muestra pequeña (n=33) agregado a que el efecto de la curcumina se investigó en conjunto con otro compuesto.

6.3 Anti inflamación e inmunomodulación

En esta investigación, las propiedades antiinflamatorias y de inmunomodulación de la curcumina se han descrito en EM, ELA y EA. En cuanto a la EM, se evidenció el aumento en la proporción de células T reguladoras (células Treg), conjuntamente con una mejor supresión mediada por las mismas, además se evidencia un aumento en los niveles de TGF- β , IL-10 y FoxP3 mRNA (69); asimismo, se describe una disminución de células Th17 y menor expresión IL-17 y ROR γ t (70). Estos estudios tienen un nivel de evidencia bajo y muy bajo, respectivamente, debido a una muestra pequeña y limitación en el seguimiento de los participantes en ambos estudios, además, de una falta de aleatorización en el último. Las células Treg son un tipo especial de linfocitos T CD4+, y pueden crear un microambiente

inmunitario apropiado, debido a sus capacidades antiinflamatorias y anti apoptóticas., Ejercen sus efectos mediante la regulación inmunitaria de los macrófagos por IL-10 o TGF- β . Por lo tanto, el papel principal de la curcumina en la promoción de células Treg empieza con la diferenciación de las células T CD4 + vírgenes, y luego regula la modulación inmune de IL-10 (71). Por el contrario, las células Th17 son un linaje exclusivamente proinflamatorio de células efectoras/memoria conocidas por primera vez por la producción de IL-17 (70).

Ha sido descrito que la curcumina actúa en la reducción de los niveles de citoquinas TH1 como NF- κ B y TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IFN- γ , IL-6 y AP-1 en la EM. Este estudio realizado por Dolati et al., administró 80 mg de nanocurcumina al día y observó que su uso en esta patología inhibe la neuroinflamación al disminuir la secreción de estas citocinas proinflamatorias, combatiendo el componente inflamatorio y mejorando los resultados terapéuticos. Además, este estudio describe que la curcumina disminuye los niveles de secreción de CCL-2 y CCL-5, los cuales son encontrados en los astrocitos y macrófagos de las lesiones activas y en las lesiones relacionadas con el reclutamiento de linfocitos T, respectivamente. La terapia con nanocurcumina disminuye el miR-145, un microARN que presenta un efecto negativo en la expresión de Sox2, necesario para la expresión de los oligodendrocitos, por lo tanto, la curcumina podría ayudar a aumentar los niveles de expresión de Sox2 y la remielinización de los axones a través de efectos favorables en la diferenciación y existencia de oligodendrocitos (72), generando un efecto positivo en la evolución de esta patología. Este artículo presentó un nivel de evidencia moderado debido a una población de estudio reducida. En comparación con el artículo en revisión, se establece que la curcumina puede reducir apoptosis de oligodendrocitos y reduce la secreción de MMP-9, un factor que puede mejorar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, mejorando las manifestaciones de EM (59).

Ahmadi et al. condujo un ensayo en 54 pacientes con ELA y observó que tras el tratamiento con curcumina la probabilidad de supervivencia mejoró significativamente, especialmente en aquellos que presentaron síntomas bulbares al comienzo del estudio, ya que se conoce que estos síntomas impactan negativamente la calidad de vida y aumentan el riesgo de aspiración y desnutrición (73). La calidad de la evidencia en este estudio fue muy baja debido al tamaño de la muestra (n=54), el tiempo corto de estudio y la inconsistencia de los resultados. Esto debido a que la bibliografía señala que la curcumina pudiera actuar como un agente neuroprotector mejorando la función motora en esta patología (74), sin embargo, no se encontró ningún impacto significativo en las medidas funcionales, lo que pudiera ser

debido a que el tratamiento fue implementado en una etapa relativamente avanzada de la enfermedad en la mayoría de pacientes incluidos (73).

Se ha informado que los macrófagos derivados de sangre periférica aislados de pacientes con EA muestran una fagocitosis ineficaz de beta-amiloide. El estudio in vivo conducido por Jairani et al. demostró que tras el uso de curcumina existe una mejora significativa del potencial fagocítico A β en macrófagos de pacientes con EA, esto debido a la capacidad antioxidante de este componente, ya que el estrés oxidativo contribuye significativamente a la disminución de la fagocitosis de A β por parte de los macrófagos, sin embargo, la capacidad de respuesta puede depender de la presencia o ausencia de alelo APOE4 (75), principal factor de riesgo genético de EA (76). El nivel de evidencia fue muy bajo debido al tipo de estudio (in vivo) y el tamaño pequeño de muestra.

6.4 Regulación de la síntesis proteica

Como se ha mencionado anteriormente, la curcumina tiene un papel importante en la disminución de acumulación A β y proteína Tau, actuando en la prevención del deterioro cognoscitivo leve (62) y la progresión en la EA.

El papel regulador de síntesis proteica de la curcumina fue demostrado por Dolati et al. mediante la restauración del patrón de expresión de microARN (miARN) desregulado encontrado en pacientes con EM. En este estudio a través de PCR se determinó que la expresión aberrante de miR-16, miR-17-92, miR-27, miR-29b, miR-126, miR-128, miR-132, miR-155, miR-326, miR-550, y miR-340 fue restaurada tras la terapia con nanocurcumina, resaltando su importancia en esta enfermedad pues miARN juega un rol determinante en los procesos inmunológicos de las células T y su patogenia. El nivel de evidencia fue muy bajo debido al número reducido de pacientes incluidos (n=50) y el corto tiempo de seguimiento (seis meses), además se debe considerar que se realizó un estudio in vivo (77).

Además, en un estudio realizado por Donadio et al. describió que la administración de curcumina en pacientes con EP promueve la reducción de los depósitos de α -sinucleína mal plegados en biopsias de nervios cutáneos, esto debido a que la curcumina se une directamente a la α -sinucleína in vitro y puede tanto inhibir como revertir la formación de especies agregadas tóxicas de α -sinucleína, promoviendo y estabilizando así las formas no agregadas de α -sinucleína (78). Esta propiedad de la curcumina facilita la modulación del daño dopaminérgico suprimiendo la apoptosis, induciendo la activación microglial y mejorando la locomoción (5). Por lo que, según este estudio, se observó una disminución de

las puntuaciones en las escalas Puntuación compuesta de síntomas autónomos-31 (COMPASS-31) y Escala de síntomas no motores (NMSS), evidenciando una mejoría clínica y efectividad en la estabilización de los síntomas motores y no motores en la EP (78). El nivel de evidencia es muy bajo debido al tipo de estudio (in vivo) y al número pequeño de muestra (n=40).

6.5 Hipótesis

En un estudio realizado por Cox et al., la administración de curcumina fue asociada a una reducción significativa del colesterol total y LDL, que a su vez, se cree tiene efectos sobre la fatiga, lo que ha sido observado en estudios previos con suplementos hipolipemiantes (66). En una revisión sistemática, se concluyó que existen diferencias entre los estudios analizados respecto al perfil lipídico de los pacientes, sin embargo, en su gran mayoría se observa una mejoría en al menos un índice del perfil lipídico y detalla que uno de los mecanismos sugeridos para los efectos reductores del colesterol de la curcumina es a través de la reducción de la absorción de colesterol desde el intestino al sistema circulatorio (79).

6.6 Limitaciones

Cabe destacar que a pesar de las limitaciones de la cúrcuma en cuanto a su biodisponibilidad, se han observado resultados alentadores en pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas. Además, el uso de curcumina en diferentes dosis, incluso elevadas, no ha reportado ningún signo de toxicidad (54,59), sin embargo, en el presente trabajo de investigación no se ha descrito sobre la posible toxicidad de la curcumina.

Otro punto a considerar es la financiación que han recibido los diferentes estudios incluidos en esta investigación, ya que algunos fueron patrocinados o cofinanciados por empresas privadas, lo que pudiera representar sesgos en el desarrollo y resultados de los mismos.

Capítulo VII

Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

En conclusión, en esta revisión bibliográfica se ha identificado las propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas, que son antioxidante, antiinflamatoria, inmunomoduladora, reguladora de la síntesis proteica, hipolipemiente y, la más destacada, su efecto a nivel cognitivo con mejora de la memoria.

Mediante esta revisión bibliográfica se sintetiza la información obteniendo como resultado que la literatura científica sugiere que el uso de la cúrcuma es seguro, pues no se describen efectos adversos de gravedad. En cuanto al nivel de evidencia sobre su uso en deterioro cognitivo leve y esclerosis múltiple tiene evidencia moderada; en enfermedad de Alzheimer demostró evidencia baja y en esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson el nivel de evidencia fue muy bajo.

7.2 Recomendaciones

- Se recomienda realizar ensayos clínicos en humanos específicamente para comprobar la eficacia y seguridad de la Curcuma longa.
- Para lograr un nivel de evidencia más alto se recomienda realizar investigaciones en humanos con un número significativo de participantes, mejorando la muestra estadística.
- Se recomienda realizar estudios en la población ecuatoriana, teniendo en cuenta las características específicas de la misma.
- Se recomienda realizar una revisión sistemática y meta-análisis del tema, que permita un nivel de evidencia mayor y análisis estadístico para recomendaciones más fuertes.
- Se recomienda evaluar dosis respuesta y cuantificar los niveles plasmáticos de Curcuma longa en los estudios.
- Se recomienda estandarizar los estadios de las enfermedades neurológicas para futuros ensayos clínicos sobre el efecto de la Curcuma longa, delimitando mejor su efecto y eficacia.
- Se recomienda realizar estudios clínicos en los que no se presenten conflictos de intereses.
- Debido a que no existe evidencia definitiva, se recomienda consultar con un especialista antes del consumo de cúrcuma para enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

1. Fu YS, Chen TH, Weng L, Huang L, Lai D, Weng CF. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. *Biomed Pharmacother.* septiembre de 2021;141:111888.
2. Bhat A, Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Hediya TA, Manthiannem E, et al. Benefits of curcumin in brain disorders. *BioFactors.* 2019;45(5):666-89.
3. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* 13 de agosto de 2019;24(16):2930.
4. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa Mc. Curcumin and Health. *Molecules.* 25 de febrero de 2016;21(3):264.
5. Hay E, Lucariello A, Contieri M, Esposito T, De Luca A, Guerra G, et al. Therapeutic effects of turmeric in several diseases: An overview. *Chem Biol Interact.* 1 de septiembre de 2019;310:108729.
6. Heemels MT. Neurodegenerative diseases. *Nature.* noviembre de 2016;539(7628):179-179.
7. Riley JC. Estimates of Regional and Global Life Expectancy, 1800-2001. *Popul Dev Rev.* septiembre de 2005;31(3):537-43.
8. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* abril de 2018;10(4):a033118.
9. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* octubre de 2019;15(10):565-81.
10. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;1-9.
11. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol.* junio de 2017;174(11):1325-48.
12. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* julio de 2017;9(7):a028035.
13. Mejía Quizhpi JA, Mero Vera LK, Apolinario Pincay JJ, Guillen Godoy MA. Relación entre alteraciones cognitivas y depresión en pacientes con alzhéimer en Ecuador. *INSPIPILIP.* 5 de julio de 2021;1-9.
14. Rodríguez RM, Martínez Santos AE, Rodríguez-González R. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: evidence and role of Nursing. *Enferm Glob.* 11 de junio de 2019;18(3):612-42.
15. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 1 de febrero de 2021;134:111119.
16. Juszczak G, Mikulska J, Kasperek K, Pietrzak D, Mrozek W, Herbert M. Chronic

- Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxidants*. 9 de septiembre de 2021;10(9):1439.
17. Ghosh SS, He H, Wang J, Gehr TW, Ghosh S. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue Barriers*. 2 de enero de 2018;6(1):e1425085.
 18. Baum L, Lam CWK, Cheung SKK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, et al. Six-Month Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Pilot Clinical Trial of Curcumin in Patients With Alzheimer Disease. *J Clin Psychopharmacol*. febrero de 2008;28(1):110-3.
 19. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A Potential Role of the Curry Spice Curcumin in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. abril de 2005;2(2):131-6.
 20. Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord*. 1 de octubre de 2014;167:368-75.
 21. Lopresti AL, Maes M, Meddens MJM, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD. Curcumin and major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 de enero de 2015;25(1):38-50.
 22. Sanmukhani J, Satodia V, Trivedi J, Patel T, Tiwari D, Panchal B, et al. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Phytother Res PTR*. abril de 2014;28(4):579-85.
 23. Yang YH, López MTI. Dieta Mediterránea y dieta japonesa vs enfermedades neurodegenerativas. *J Negat No Posit Results JONNPR*. 2021;6(9):1110-48.
 24. Donnellan K, Sands T, Bayer E, Plescia M. Creating a Culture of Healthy Aging in Public Health. *J Public Health Manag Pract*. marzo de 2021;27(2):213-4.
 25. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 11 de septiembre de 2008;337:a1344.
 26. Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS PharmSci*. 1 de septiembre de 2003;5(3):27-8.
 27. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2 de septiembre de 2017;57(13):2889-95.
 28. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*. 22 de octubre de 2017;6(10):92.
 29. Tsai YM, Chien CF, Lin LC, Tsai TH. Curcumin and its nano-formulation: The kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration. *Int J Pharm*. 15 de septiembre de 2011;416(1):331-8.
 30. Tagde P, Tagde P, Islam F, Tagde S, Shah M, Hussain ZD, et al. The Multifaceted Role of Curcumin in Advanced Nanocurcumin Form in the Treatment and

- Management of Chronic Disorders. *Molecules*. 24 de noviembre de 2021;26(23):7109.
31. Yallapu MM, Ebeling MC, Khan S, Sundram V, Chauhan N, Gupta BK, et al. Novel Curcumin Loaded Magnetic Nanoparticles for Pancreatic Cancer Treatment. *Mol Cancer Ther*. agosto de 2013;12(8):1471-80.
 32. Mohanty C, Acharya S, Mohanty AK, Dilnawaz F, Sahoo SK. Curcumin-encapsulated MePEG/PCL diblock copolymeric micelles: a novel controlled delivery vehicle for cancer therapy. *Nanomed*. abril de 2010;5(3):433-49.
 33. Ma Z, Shayeganpour A, Brocks DR, Lavasanifar A, Samuel J. High-performance liquid chromatography analysis of curcumin in rat plasma: application to pharmacokinetics of polymeric micellar formulation of curcumin. *Biomed Chromatogr*. mayo de 2007;21(5):546-52.
 34. Di Meo F, Margarucci S, Galderisi U, Crispi S, Peluso G. Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection. *Nutrients*. 11 de octubre de 2019;11(10):2426.
 35. Monroy A, Lithgow GJ, Alavez S. Curcumin and neurodegenerative diseases. *BioFactors Oxf Engl*. enero de 2013;39(1):122-32.
 36. Dai C, Tang S, Li D, Zhao K, Xiao X. Curcumin attenuates quinocetone-induced oxidative stress and genotoxicity in human hepatocyte L02 cells. *Toxicol Mech Methods*. 4 de mayo de 2015;25(4):340-6.
 37. Abdel-Daim MM, Abdou RH. Protective Effects of Diallyl Sulfide and Curcumin Separately against Thallium-Induced Toxicity in Rats. *Cell J Yakhteh*. 2015;17(2):379-88.
 38. Goldsborough E, Osuji N, Blaha MJ. Assessment of Cardiovascular Disease Risk. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 2022;51(3):483-509.
 39. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(1):40-59.
 40. Chang WA, Chen CM, Sheu CC, Liao SH, Hsu YL, Tsai MJ, et al. The Potential Effects of Curcumin on Pulmonary Fibroblasts of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)—Approaching with Next-Generation Sequencing and Bioinformatics. *Molecules*. 21 de noviembre de 2020;25(22):5458.
 41. Abidi A, Gupta S, Agarwal M, Bhalla HL, Saluja M. Evaluation of Efficacy of Curcumin as an Add-on therapy in Patients of Bronchial Asthma. *J Clin Diagn Res JCDR*. agosto de 2014;8(8):HC19-24.
 42. National Heart, Lung, and Blood. Síndrome metabólico - ¿Qué es el síndrome metabólico? | NHLBI, NIH. 2022.
 43. Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, et al. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med*. mayo de 2015;21(5):332-8.
 44. Abril Carreres MA, Ticó Falguera N, Garreta Figuera R. Enfermedades

- neurodegenerativas. Rehabilitación. enero de 2004;38(6):318-24.
45. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. En: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018. p. 301-7.
 46. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 14, 367–429 (2018).
 47. Wyss-Coray, T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature* 539, 180–186 (2016).
 48. D'Antona S, Caramenti M, Porro D, Castiglioni I, Cava C. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diet Review. *Foods.* 17 de diciembre de 2021;10(12):3128.
 49. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* 1 de febrero de 2014;92(2):82-8.
 50. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective. *J Med Chem.* 9 de marzo de 2017;60(5):1620-37.
 51. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin Inhibits Formation of Amyloid β Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo. *J Biol Chem.* febrero de 2005;280(7):5892-901.
 52. Hroudová J, Singh N, Fišar Z. Mitochondrial Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Relevance to Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-9.
 53. Thota RN, Rosato JI, Dias CB, Burrows TL, Martins RN, Garg ML. Dietary Supplementation with Curcumin Reduce Circulating Levels of Glycogen Synthase Kinase-3 β and Islet Amyloid Polypeptide in Adults with High Risk of Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 9 de abril de 2020;12(4):1032.
 54. Hassanzadeh K, Buccarello L, Dragotto J, Mohammadi A, Corbo M, Feligioni M. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. *Int J Mol Sci.* enero de 2020;21(18):6619.
 55. Ohashi H, Tsuji M, Oguchi T, Momma Y, Nohara T, Ito N, et al. Combined Treatment with Curcumin and Ferulic Acid Suppressed the A β -Induced Neurotoxicity More than Curcumin and Ferulic Acid Alone. *Int J Mol Sci.* 26 de agosto de 2022;23(17):9685.
 56. Goozee KG, Shah TM, Sohrabi HR, Rainey-Smith SR, Brown B, Verdile G, et al. Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. *Br J Nutr.* febrero de 2016;115(3):449-65.
 57. Abrahams S, Miller HC, Lombard C, Van Der Westhuizen FH, Bardien S. Curcumin pre-treatment may protect against mitochondrial damage in LRRK2-mutant Parkinson's disease and healthy control fibroblasts. *Biochem Biophys Rep.* septiembre de 2021;27:101035.
 58. Ghodsi H, Rahimi HR, Aghili SM, Saberi A, Shoeibi A. Evaluation of curcumin as add-on therapy in patients with Parkinson's disease: A pilot randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg.* julio de 2022;218:107300.

59. Ghanaatian N, Lashgari N, Abdolghaffari AH, Rajaei SM, Panahi Y, Barreto GE, et al. Curcumin as a therapeutic candidate for multiple sclerosis: Molecular mechanisms and targets. *J Cell Physiol.* agosto de 2019;234(8):12237-48.
60. Douglas Shytle R, Tan J, Bickford PC, Rezai-zadeh K, Hou L, Zeng J, et al. Optimized Turmeric Extract Reduces β -Amyloid and Phosphorylated Tau Protein Burden in Alzheimer's Transgenic Mice. *Curr Alzheimer Res.* mayo de 2012;9(4):500-6.
61. Small GW, Siddarth P, Li Z, Miller KJ, Ercoli L, Emerson ND, et al. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* marzo de 2018;26(3):266-77.
62. Ross SM. Curcuma longa (Theracumin®): A Bioavailable Form of Curcumin and Its Cognitive Benefits. *Holist Nurs Pract.* agosto de 2018;32(4):217.
63. Hu S, Maiti P, Ma Q, Zuo X, Jones MR, Cole GM, et al. Clinical development of curcumin in neurodegenerative disease. *Expert Rev Neurother.* junio de 2015;15(6):629-37.
64. Mohseni M, Sahebkar A, Askari G, Johnston TP, Alikiaii B, Bagherniya M. The clinical use of curcumin on neurological disorders: An updated systematic review of clinical trials. *Phytother Res.* diciembre de 2021;35(12):6862-82.
65. Rainey-Smith SR, Brown BM, Sohrabi HR, Shah T, Goozee KG, Gupta VB, et al. Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. *Br J Nutr.* junio de 2016;115(12):2106-13.
66. Cox KHM, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mayo de 2015;29(5):642-51.
67. Zhu LN, Mei X, Zhang ZG, Xie Y ping, Lang F. Curcumin intervention for cognitive function in different types of people: A systematic review and meta-analysis: Curcumin intervention for cognitive function. *Phytother Res.* marzo de 2019;33(3):524-33.
68. Tabira T, Kawamura N. A Study of a Supplement Containing Huperzine A and Curcumin in Dementia Patients and Individuals with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD.* 2018;63(1):75-8.
69. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, Ahmadi M, Rikhtegar R, Rostamzadeh D, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 15 de febrero de 2019;327:15-21.
70. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, Babaloo Z, Ayromlou H, Aghebati-Maleki L, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol.* agosto de 2018;61:74-81.
71. Chai Y sen, Chen Y qing, Lin S hui, Xie K, Wang C jiang, Yang Y zheng, et al. Curcumin regulates the differentiation of naïve CD4+T cells and activates IL-10 immune modulation against acute lung injury in mice. *Biomed Pharmacother.* 1 de mayo de 2020;125:109946.

72. Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L, Nikmaram A, Marofi F, Rikhtegar R, et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacol Rep.* diciembre de 2018;70(6):1158-67.
73. Ahmadi M, Agah E, Nafissi S, Jaafari MR, Harirchian MH, Sarraf P, et al. Safety and Efficacy of Nanocurcumin as Add-On Therapy to Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Neurotherapeutics.* abril de 2018;15(2):430-8.
74. Soo SK, Rudich PD, Traa A, Harris-Gauthier N, Shields HJ, Van Raamsdonk JM. Compounds that extend longevity are protective in neurodegenerative diseases and provide a novel treatment strategy for these devastating disorders. *Mech Ageing Dev.* 1 de septiembre de 2020;190:111297.
75. Jairani PS, Aswathy PM, Krishnan D, Menon RN, Verghese J, Mathuranath PS, et al. Apolipoprotein E Polymorphism and Oxidative Stress in Peripheral Blood-Derived Macrophage-Mediated Amyloid-Beta Phagocytosis in Alzheimer's Disease Patients. *Cell Mol Neurobiol.* abril de 2019;39(3):355-69.
76. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* febrero de 2013;9(2):106-18.
77. Dolati S, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M, Marofi F, Babaloo Z, Ayramloo H, et al. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cell Physiol.* julio de 2018;233(7):5222-30.
78. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, Fileccia E, Ventruto F, Riva A, et al. The Effect of Curcumin on Idiopathic Parkinson Disease: A Clinical and Skin Biopsy Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 20 de junio de 2022;81(7):545-52.
79. Rafiee S, Bagherniya M, Askari G, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Effect of Curcumin in Improving Lipid Profile in Patients with Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Clinical Trials. En: Guest PC, editor. *Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran: Focus on Turmeric and Curcumin.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 165-77. (Advances in Experimental Medicine and Biology).