



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA
Y OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER**

Autor: Alejandra Conesa Cavero

Tutor: José María Sánchez Montero

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Hipótesis de la cascada amiloide	4
2.2. Proteína tau	6
2.3. Excitotoxicidad, neuroinflamación y estrés oxidativo/nitrosativo	7
2.4. Estadios del alzheimer	9
2.5. Tratamiento farmacológico	9
3. OBJETIVOS	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
En cuanto al tratamiento farmacológico, hay un fármaco <u>RETIRADO DE MERCADO</u>	12
➤ Tacrina	12
➤ Donepezilo: aprobado para tratar todas las etapas de Alzheimer.....	14
➤ Rivastigmina: aprobada para tratar las etapas leve-moderada.....	15
➤ Galantamina : aprobada para tratar las etapas leve-moderada.....	17
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de deterioro cognitivo, y un proceso inflamatorio que conlleva a un mal funcionamiento sináptico y la muerte neuronal.

Es el tipo más común de demencia, representa aproximadamente el 50% de los casos en los ancianos. La demencia ocurre como resultado de cambios en el cerebro, que afectan a la capacidad de pensar y recordar de una persona, por tanto, se caracteriza por una pérdida de memoria progresiva, pudiendo llegar a cambiar incluso la personalidad y, pudiendo agravarse lo suficiente como para afectar a las actividades diarias.

Actualmente no existe ninguna prevención ni tratamiento comprobado, pero el principal objetivo es el aumento de los niveles de acetilcolina en el cerebro, por la inhibición de la acetilcolinesterasa, para facilitar así las neurotransmisiones colinérgicas. Por tanto, existen fármacos que ralentizan la progresión de la enfermedad como pueden ser:

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEIs):** fueron los primeros aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) en 1995, ya que tras unos ensayos clínicos se observó un beneficio cognitivo.
- **Memantina:** aprobada por la FDA en el año 2004. Es un antagonista de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) empleado para el tratamiento de los síntomas de demencia en estadios moderados y graves.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común en los ancianos. Es una enfermedad genéticamente compleja, lentamente progresiva e irreversible. Además de ser una de las más enigmáticas e intratables de la biomedicina. Destruye las funciones mentales importantes, llevando al paciente a la demencia.

La enfermedad de Alzheimer es una patología de etiopatogenia variada, íntimamente relacionada con la edad, que se define clínicamente por la existencia de una demencia de inicio insidioso y progresión lenta y que, desde el punto de vista morfológico, se caracteriza por atrofia cerebral, disminución de conexiones sinápticas, disminución de la densidad neuronal y presencia de dos hallazgos neuropatológicos que la definen: placas seniles (PS) y ovillos neurofibrilares (ONF). Las PS son depósitos extracelulares de un material proteico amiloide rodeado de neuritas distróficas y microglia y los ONF son agregados intraneuronales

de un material fibrilar constituido por proteínas de los microtúbulos, altamente fosforiladas.¹

Esta acumulación de proteínas es el factor principal que conlleva al trastorno cognitivo y a la disfunción o muerte neuronal en distintas áreas del cerebro. Esos son los signos más representativos de la enfermedad, que conllevan a anormalidades cerebrovasculares y fallos sinápticos. Pero también hay que tener en consideración el estrés oxidativo y la neuroinflamación, todas ellas relacionadas con los cambios metabólicos en el ámbito neuronal.

2.1. Hipótesis de la cascada amiloide

La “proteína precursora de amiloide” (PPA), se expresa en numerosas células y tejidos del organismo, incluidas las neuronas, las células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas. A pesar del tiempo que se lleva estudiando, aún se desconoce la función de esta proteína en la célula. Se piensa que interviene como un receptor ligado a proteínas G de membrana, por medio de las cuales envía señales químicas al interior de la célula. También se sabe que su expresión se ve aumentada durante fenómenos de estrés celular, aunque se desconocen los mecanismos que inducen este aumento o su relación con el desarrollo de la enfermedad.

La PPA es codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, el gen contiene 18 exones y origina una familia de al menos 8 isoformas transmembranales diferentes, las cuales se diferencian por la presencia o ausencia de los exones 7, 8, 9 y 15. Las isoformas, que se expresan en las neuronas y que contienen el exon 15 son más amiloidogénicas y liberan mucho más péptido β A (42) que las isoformas no neuronales.

El β A es un péptido de longitud variable (de 39-43 aminoácidos), que surge del metabolismo de la PPA.

La “proteína precursora del amiloide” (PPA), se localiza en la membrana celular donde es procesada mediante la acción de diversas proteasas, siguiendo dos procesos que compiten por la misma parte de la proteína:²

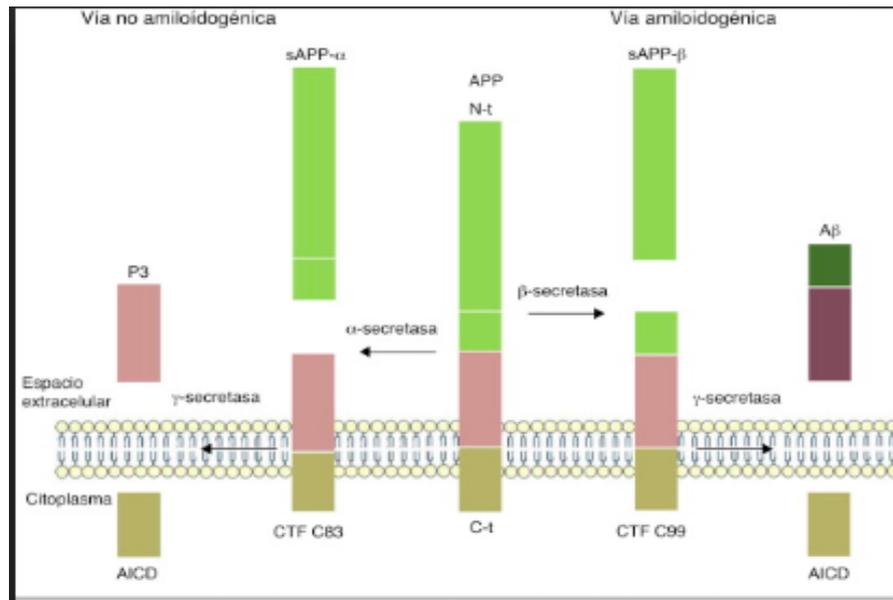


Figura 1: Vía amiloidogénica y no amiloidogénica.

1. La vía más común, conocida como vía no amiloidogénica, donde una proteasa conocida como α -secretasa, corta la PPA de manera que libera un fragmento extracelular soluble (sAPP α). La parte que queda integrada en la membrana (C83) es procesada después mediante la acción de una segunda enzima, γ -secretasa, que libera la parte carboxilo terminal de la proteína. En esta vía gracias a la acción de la α -secretasa se previene la formación del péptido β A, con lo que se impide la formación de depósitos.
2. Por otro lado, una parte de la PPA es procesada por la vía amiloidogénica, en la cual la β -secretasa corta la PPA liberando un fragmento carboxilo terminal más largo (C99), que tras ser procesado por la γ -secretasa, libera el péptido β A. Este péptido tiene una solubilidad limitada y forma autoagregados que constituyen las fibrillas insolubles que se encuentran en las **placas seniles**. La acción de la β -secretasa y γ -secretasa produce diversos tipos de péptidos. La forma más común, relativamente soluble, tiene 40 aminoácidos (β A₄₀), mientras que otras formas menores tienen una longitud de 42 o 43 residuos (β A₄₂₋₄₃). Estas últimas son mucho más insolubles que las primeras y forman fibrillas con características cinéticas mucho más rápidas.

El β A₄₂ se agrega formando “placas seniles difusas” en múltiples zonas del cerebro y el β A₄₀, se acumula formando “placas neuríticas” en las áreas de asociación cerebrales y algunas regiones del sistema límbico, y provoca una reacción inflamatoria a su alrededor, con reactantes de fase aguda, intervención de citoquinas, de la α -1-antiquimotripsina y del complemento, y activación de la microglía. Éste podría ser el comienzo de una serie de fenómenos anormales, con alteraciones de la homeostasis del calcio intracelular, excesivas

reacciones oxidativas y acúmulo de radicales libres, alteraciones de la membrana mitocondrial y del metabolismo energético, que conduce inexorablemente a la muerte neuronal.¹

La presencia del péptido A β incrementa la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), lo que aumenta la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina generando un déficit del mismo. El curso temporal de la muerte por A β fibrilar es más lento que el de la muerte excitotóxica. La toxicidad de A β induce una producción temprana de ROS, especialmente H₂O₂ u otros peróxidos, y una disminución de la capacidad potencial celular, así como una disminución en la captura de glucosa.

2.2. Proteína tau

Esta proteína tiene como función facilitar la polimerización de la tubulina en la célula, de manera que se formen los microtúbulos. Tau (τ) es una proteína que está asociada a los microtúbulos, y en condiciones normales, se encarga de estabilizarlos. Esta proteína se expresa en un único gen (localizado en células humanas en el cromosoma 17) que tras transcribirse su ARN, puede procesarse de diferentes maneras.³

El gen produce un ARNm que se procesa dando lugar hasta 6 isoformas diferentes. Estas isoformas se diferencian entre sí en la presencia o la ausencia de los exones 2, 3 y 10; siendo las combinaciones de estos exones las que originan las 6 isoformas. El tipo de isoforma que agrega en cada tipo de enfermedad neurodegenerativa es relativamente específico; así, en la EA las 6 isoformas forman parte de los ovillos neurofibrilares,

Los **ovillos neurofibrilares** son un conglomerado anormal de proteínas, compuesto por pequeñas fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas. Se forman por la múltiple fosforilación de la proteína Tau. Esa hiperfosforilación causa un agregado patológico con características insolubles, que reciben el nombre de *Filamentos Helicoidales Emparejados*. Presentan características diferentes de los neurofilamentos y microtúbulos normales. Se encuentran en el citoplasma neuronal y su número está directamente relacionado con la severidad de la demencia. En los ovillos neurofibrilares la agregación de Tau se produce porque esta sufre una fosforilación irreversible, impidiendo su función normal, y facilitando a su vez su autoagregación en fibrillas, por lo que la interacción de la proteína con los microtúbulos disminuye.²

Los ovillos de degeneración neurofibrilar suelen ser más abundantes en las áreas donde es más intensa la destrucción neuronal, es decir, el hipocampo y las zonas adyacentes del lóbulo temporal, que son estructuras que tienen una gran importancia en la función de la memoria.

Como consecuencia se produce la alteración de la estructura de los microtúbulos, que junto con el empaquetamiento de la proteína Tau provocan afectaciones en el mecanismo de transporte neuronal, impidiendo a la neurona realizar sus funciones correctamente, ya que no puede transmitir señales eléctricas, ni transportar nutrientes.²

Los ovillos neurofibrilares son estructuras características de la enfermedad de Alzheimer, pero no son exclusivos de esta, pues aparecen en otras enfermedades neurodegenerativas como: parálisis supranuclear progresiva (PSP), la demencia acompañada de parkinsonismo, o la demencia de tipo frontotemporal.

2.3. Excitotoxicidad, neuroinflamación y estrés oxidativo/nitrosativo

La enfermedad de Alzheimer tiene otros rasgos patogénicos como el estrés oxidativo/nitrosativo, excitotoxicidad y neuroinflamación.

La excitotoxicidad es de tipo necrótico, implica la sobreactivación de receptores ionotrópicos de glutamato y está relacionada con el daño cerebral ocasionado por hipoxia-isquemia, hipoglucemia, traumatismo o epilepsia. Provoca una activación persistente de receptores ionotrópicos de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), actuando como canales permeables a Ca^{++} en condiciones de despolarización, favoreciendo así la entrada y acumulación de calcio en las neuronas. En situaciones patológicas, la entrada persistente de Ca^{++} parece ser la señal desencadenante de la muerte neuronal que ocurre posteriormente, cuando sus valores han dejado de ser tan altos, y por tanto, la muerte no esta desencadenada por la activación prolongada de los receptores.⁴

Por tanto, los valores altos de Ca^{++} iniciales disparan los mecanismos de muerte excitotóxica a través de la cascada excitotóxica. Hay varias dianas de Ca^{++} que parecen estar implicadas en la señalización hacia la muerte producida por glutamato. Algunas están relacionadas con la producción de daño oxidativo, ya que conducen a la formación de las moléculas reactivas derivadas de radicales de oxígeno (ROS), como el radical superóxido (O_2^-), el agua oxigenada (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$) y derivados cuya presencia tiene consecuencias citotóxicas.

Las consecuencias debido al aumento de Calcio son:⁵

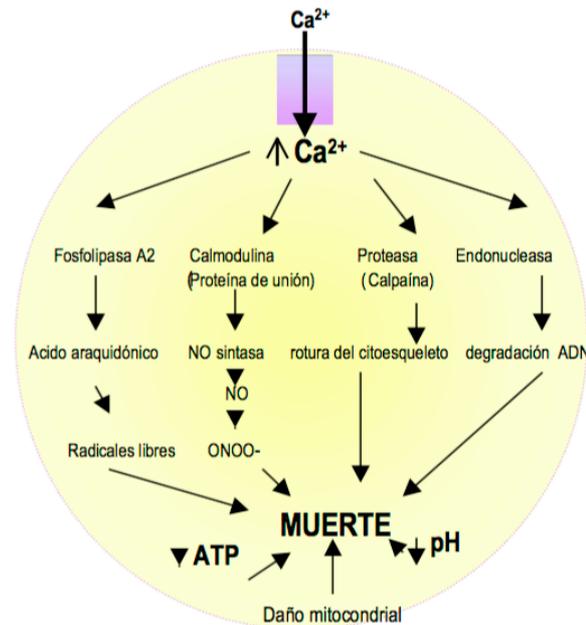
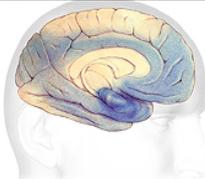


Figura 2: Aumento de Calcio y muerte neuronal

1. En el citosol, el Ca^{++} activa la fosfolipasa A2 (PLA2), lo que produce ácido araquidónico (AA) que a su vez genera O_2^- cuando se metaboliza por lipooxigenasas y ciclooxigenasas para formar eicosanoides. El O_2^- es transformado en H_2O_2 , y posteriormente eliminado por catalasa y glutatión peroxidasa.
2. En condiciones de compromiso energético, las altas concentraciones de calcio activan las calpaínas, proteasas dependientes de calcio. Encargadas de originar la xantina oxidasa, que cataliza la oxidación de hipoxantina y xantina a ácido úrico con la formación simultánea de O_2^- y H_2O_2 .
3. El aumento de concentración de Ca^{++} modula la actividad de proteínas quinasas y fosfatasa, por reclutamiento de proteínas de unión de calcio, como la calmodulina, importantes para la transmisión de la señal de calcio a otras dianas celulares. Una de estas es la óxido nítrico sintasa (NOS), enzima formadora de óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$). La NOS neuronal se activa por unión de Ca^{++} -calmodulina y por defosforilación dependiente de la calcineurina. La generación de $\text{NO}\cdot$ en presencia de superóxido es seguida de su transformación en peroxinitrito (OONO^-). Este compuesto, altamente citotóxico, causa daño celular por no reacción con los centros de Fe^{++} de metaloproteínas (grupo hemo...)
4. $\text{NO}\cdot$ y OONO^- pueden causar daño al ADN, esto activa la respuesta de reparación. Esta reacción conduce a un uso masivo de NAD y al descenso de los valores de ATP.

Los fármacos que inhiben estos procesos protegen frente a la muerte necrótica inducida por glutamato.

2.4. Estadios del Alzheimer

Etapas	Más temprana	Leve/moderada	Avanzada
Evolución del daño cerebral			
Consecuencias fisiológicas	Las placas y las marañas empiezan a formarse en distintas áreas del cerebro. (Síntomas aún no detectables).	Las regiones del cerebro importantes para la memoria, el razonamiento y planificación desarrollan más placas y acúmulos de proteínas que las que había en las etapas tempranas	La mayoría de la corteza está seriamente dañada. El tamaño del cerebro disminuye considerablemente, debido a la muerte de un gran número de células.
Funciones alteradas	<ul style="list-style-type: none"> - Aprender y recordar. - Pensar y planear. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hablar y comprensión del habla. - Entender la posición de su cuerpo en relación a los objetos de su alrededor. 	Pierden su habilidad de comunicarse, reconocer a su familia y a sus seres queridos y de cuidarse de sí mismo

Muchas personas con la enfermedad de Alzheimer son diagnosticadas durante las etapas leves y moderadas. Con el progreso de la enfermedad, los individuos afectados pueden experimentar cambios de personalidad y de comportamiento y tener dificultad en reconocer a sus amigos y familiares

2.5. Tratamiento farmacológico

Hasta la actualidad no se ha descubierto ningún tratamiento preventivo o curativo de la EA. El tratamiento farmacológico que actualmente se prescribe a estos pacientes persigue cuatro objetivos concretos: mejorar las deficiencias cognitivas, paliar las alteraciones conductuales, intentar frenar la velocidad de progresión de la enfermedad (tratamiento neuroprotector), tratar las complicaciones médicas intercurrentes.

➤ Tratamiento del trastorno cognitivo

El defecto colinérgico es responsable de muchas de las alteraciones cognitivas y de algunos de los síntomas psicóticos. Las disfunciones noradrenérgicas y serotoninérgica se correlacionan más con las alteraciones conductuales. Por eso, los tratamientos que

contrarrestan la deficiencia colinérgica son los más eficaces, para lograr mejoría del trastorno cognitivo. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa cerebral son los primeros fármacos que han demostrado un grado suficiente de mejoría de la disfunción cognitiva. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa cerebral más destacados son: **tacrina, donezepilo y rivastigmina**. Entre ellos existen diferencias en la vida media plasmática (corta en tacrina y rivastigmina, larga en donezepilo) y en el tipo de inhibición de la acetilcolinesterasa (reversible en tacrina y donezepilo, pseudoirreversible en rivastigmina), que influye en la forma de dosificar el medicamento: 4 dosis al día la tacrina, 2 la rivastigmina, 1 el donezepilo. Los efectos indeseables más frecuentes de estos fármacos son los debidos a su ligero efecto colinomimético periférico: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Estos efectos secundarios, dependientes de la dosis, y de la sensibilidad particular de cada individuo, obligan a comenzar el tratamiento con una pauta de dosis progresivamente ascendente.⁷

➤ Tratamiento de las alteraciones conductuales

Un 85-90% de los pacientes con EA presenta síntomas conductuales o psicológicos en algún momento de la evolución. Lo más frecuente es la ansiedad y las ideas paranoides; así como conductas motoras anormales, y depresión. En general, el tratamiento con psicofármacos debe comenzarse siempre con la mínima dosis posible y aumentarla lentamente. Debe evitarse el tratamiento prolongado con benzodiazepinas, pueden provocar sedación excesiva, incremento de su amnesia, y en ocasiones, estado confusional. Tampoco son recomendables los fármacos con efecto anticolinérgico, como los antidepresivos tricíclicos y algunos neurolépticos.⁷

➤ Neuroprotección en la enfermedad de Alzheimer

Para que la enfermedad progrese más lentamente se utilizan fármacos que interfieren en la cadena de fenómenos anormales que ocurre en el interior de las neuronas enfermas, que conducen finalmente a la muerte celular.

- **Homeostasis cálcica:** Para inhibir la entrada excesiva de calcio al interior de la neurona a través de los receptores NMDA, se han ensayado diversos antagonistas de estos receptores. El problema es que los receptores NMDA glutamatérgicos también están en muchas neuronas de las regiones cerebrales no afectadas por la enfermedad, donde cumplen funciones fisiológicas.
- **Antioxidantes:** han constituido uno de los principales focos de atención en los últimos años, a la vista del importante papel que juega en la patogenia de la enfermedad el exceso

de reacciones oxidativas (de lípidos, proteínas y ADN neuronal) y acúmulo de radicales libres. La vitamina E (α -tocoferol) bloquea la peroxidación lipídica y elimina radicales libres, mientras que la Selegilina (MAO-B) disminuye su formación al reducir la oxidación de las monoaminas cerebrales, que se halla incrementada en estos enfermos por un aumento de la monoaminoxidasa cerebral. La vitamina E se tolera bien y parece ser ligeramente mejor que la Selegilina, pero puede exacerbar coagulopatías en algunas personas.⁸

3. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es recoger y analizar toda la información posible sobre la enfermedad de Alzheimer y la etiología de la misma. Además de revisar el tratamiento farmacológico actual, y centrarlo de manera específica en los fármacos más relevantes, como son el Donepezilo, la Rivastigmina y la Galantamina. Sin dejar de analizar los ya retirados del mercado, como la Tacrina. Y otros fármacos también importantes como la Memantina.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica, utilizando diversas bases de datos como PubMed y Medline, además de diversos libros especializados en esta neuropatología. Las búsquedas se han realizado empleando palabras clave “ Enfermedad Alzheimer” “ Tratamiento enfermedad de Alzheimer” “Inhibidores acetilcolinesterasa” “ proteína Tau” “péptido beta amiloide”, “ clinical trials”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes con EA presentan alteraciones de los sistemas colinérgicos, serotoninérgicos, glutamatérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos. Específicamente, el sistema colinérgico está estrechamente relacionado con la patología y la evolución de la enfermedad.⁹

El sistema colinérgico es uno de los sistemas moduladores más importantes de la transmisión neuronal en el cerebro, ya que regula las funciones cognitivas de memoria, aprendizaje, desarrollo y diferenciación neuronal. Su principal neurotransmisor es la acetilcolina que es degradada a colina y acetato, mediante las enzimas acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE). Además, el sistema colinérgico, a través de estas enzimas (AChE y BuChE), está involucrado en otras funciones no-colinérgicas, como la

estimulación de la formación de las placas del β -amiloide.

Hay que tener en cuenta que el contenido de la enzima BuChE en el cerebro aumenta con la edad, mientras que el de la AChE disminuye.

Por eso, la actividad catalítica de BuChE, desempeña un papel más destacado en la hidrólisis de acetilcolina en el cerebro envejecido, lo que sugiere que la inhibición de dicha enzima puede tener un mayor impacto sobre la neurotransmisión colinérgica en los ancianos. Se cree que esta enzima es un producto glial y que su localización en las placas y ovillos puede ser el resultado de los procedimientos inflamatorios globales relacionados con la EA. Por eso, la alteración de la actividad de esta enzima sería una buena estrategia terapéutica, para ralentizar los procedimientos neuropatológicos.¹⁰

Además, se ha demostrado que la AChE a través de su sitio periférico (PAS), tiene la capacidad de inducir la formación de fibras $\alpha\beta$, mediante cambios conformacionales que se producen tras su unión al péptido. Así, la AChE actuaría como una especie de “chaperona”, dando lugar a la creación de estas fibras. Por tanto, el efecto de un inhibidor de AChE a través de su sitio periférico (PAS), podría conducir a la prevención de la enfermedad, mediante un bloqueo en la formación de estos péptidos.¹¹

Uno de los síntomas más característicos de la enfermedad de Alzheimer es el déficit de acetilcolina (ACh) en áreas cerebrales relacionadas con la memoria y el desarrollo cognitivo como son el hipocampo, lóbulo temporal y algunas áreas corticales frontales.¹² La “hipótesis del déficit colinérgico”, está basada en la evidencia de alteraciones del sistema colinérgico en enfermos de Alzheimer, en los que existe una disminución en su actividad. Esta hipótesis supone que la mayor parte de las alteraciones cognitivas ocurren como consecuencia de un déficit de acetilcolina (ACh), uno de los transmisores más importantes. La hidrólisis de la ACh se realiza a través de la formación de un intermedio acil-enzima, y los inhibidores pueden afectar a la cinética de este estado estacionario por la asociación con el intermedio de acilo, afectando además a la enzima libre y al complejo enzima-sustrato.¹³

En cuanto al tratamiento farmacológico, hay un fármaco RETIRADO DE MERCADO

➤ **Tacrina**

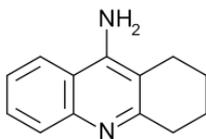


Figura 3: Estructura química de la Tacrina

Fue el primer fármaco aprobado por la FDA en 1993 para el tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer. Es una 4-aminopiridina, con capacidad para restaurar parcialmente la actividad cognitiva. Actúa como un inhibidor reversible no competitivo de la AChE, uniéndose cerca del punto catalíticamente activo para inhibir su actividad. Además provoca el bloqueo de los canales de sodio y potasio, pudiendo llegar a incrementar la liberación de nuevas cantidades de acetilcolina por parte de las neuronas colinérgicas funcionales y, así, facilitar la neurotransmisión colinérgica. Además presenta actividad directa sobre los receptores muscarínicos. La tacrina actúa uniéndose a la acetilcolina a través de enlaces de hidrógeno y es fácilmente hidrolizada por el agua corporal, por lo que la duración de la inhibición es muy corta. Además inhibe también la BChE. Presenta mayor actividad colinérgica en la periferia del SNC a dosis terapéuticas y por lo tanto una mayor incidencia de efectos secundarios colinérgicos periféricos.¹⁴

Farmacocinética: ¹⁴

Administración	Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción
Vía oral	Muy rápida	BDP= 5-30% Superior la biodisponibilidad rectal que la oral	Primer paso hepático, por el citocromo P450, originando el principal metabolito (1-hidroxitacrina), también activo	Semivida= 1.5-4 horas. Eliminado por orina.

El uso de tacrina no se ha investigado en pacientes con demencia de Alzheimer grave o en pacientes con otros tipos de deterioro de la memoria.¹⁴ Pero se realizó un estudio durante 30 semanas, aleatorizado, doble ciego, control placebo, paralelo. Los pacientes eran un total de 663 entre hombres y mujeres de al menos 50 años con EA de leve a moderada, fueron distribuidos de manera aleatoria en 4 grupos distintos:¹⁵

- Grupo 1: placebo
- Grupo 2 : 40mg/día durante 6 semanas, seguido de 80 mg/día durante 24 semanas
- Grupo 3 y 4: 40mg/día durante 6 semanas, 80mg/día-6 semanas, 120mg/día-6 semanas. Tras esas 6 últimas semanas:
 - o Grupo 3: permaneció con 120mg/día durante 18 semanas
 - o Grupo 4: 160mg/día durante 12 semanas.

El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia y seguridad de la Tacrina a dosis altas. Los resultados, se observaron efectos terapéuticos estadísticamente significativos para los grupos con dosis diarias de 120 y 160 mg. Pero debido a la gran cantidad de efectos

secundarios que esta producía como consecuencia de un gran aumento de las transaminasas, provocando así una elevadísima hepatotoxicidad, la Tacrina fue retirada del mercado. Estos efectos secundarios se manifestaban de manera más abundantes en mujeres con náuseas, diarreas, confusiones...¹⁵

FÁRMACOS ACTUALMENTE ACTIVOS

Hay que tener en cuenta los síntomas cognitivos de esta enfermedad, ya que afectan a la memoria, la sensibilidad, el lenguaje, el juicio y otros procesos de pensamiento. La organización FDA de Estados Unidos ha aprobado dos tipos de drogas para tratar los síntomas cognitivos:

1. Inhibidores de la Colinesterasa (AChE): previenen la descomposición de la Acetilcolina, para conseguir mantener los niveles de Ach altos, y mejorar así la comunicación entre las células del sistema nervioso.

- **Donepezilo:** aprobado para tratar todas las etapas de Alzheimer

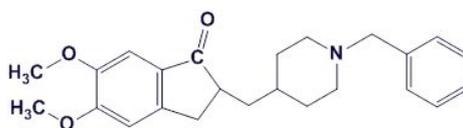


Figura 4: Estructura química del Donepezilo

Es una piperidina con efecto inhibitor de la AChE de acción prolongada, relativamente selectivo y reversible. Aprobado por la FDA en 1996. Presenta una estructura química diferente a la de otros inhibidores derivados de la acridina como la tacrina y la rivastigmina, y con una afinidad de unas 1000 veces mayor hacia la AchE que hacia la BChE, y está desprovisto de hepatotoxicidad. Además, muestra menos reacciones adversas que la tacrina por tener una mayor afinidad que esta hacia el SNC.¹⁶ Actúa inhibiendo selectivamente la acetilcolinesterasa, aumentando así la biodisponibilidad de la acetilcolina, ya que se fija a la enzima mediante un puente de hidrógeno fácilmente hidrolizable por lo que la duración de la inhibición enzimática es corta. Muestra una selectividad mucho mayor hacia la AChE del SNC que hacia la BChE de la periferia.¹⁶

Farmacocinética: es un fármaco de administración oral, llegando a alcanzar los niveles plasmáticos máximos a las 3 o 4 horas tras su administración. Se distribuye en un 95% unido a proteínas plasmáticas, siendo metabolizado por el citocromo P450 y eliminado en

orina de manera inalterada.¹⁶ Su larga semivida plasmática permite tratamientos de una sola dosis al día, haciendo que sus efectos inhibidores sean de mayor duración que los mostrados por otros inhibidores.

Por tanto, el Donepezilo palia el déficit en las funciones mentales, ya que puede mejorar la capacidad de pensar y recordar, o retrasar la pérdida de las referidas capacidades. Pero hay que tener en cuenta que el donepezilo no cura esta enfermedad, ni previene la pérdida de las habilidades mentales en algún momento en el futuro.

Se realizó un **estudio** multicéntrico, de doble ciego, cuyo objetivo era comprobar la eficacia y seguridad del Donepezilo en pacientes con la EA en un estadio de leve a moderado. Estudio randomizado, donde los pacientes se distribuyeron en tres grupos:

Grupo 1: placebo (n=162)	Grupo 2: 5mg/día (n=154)	Grupo 3: 10mg/día (n=157)
--------------------------	--------------------------	---------------------------

Durante 24 semanas, seguido de 6 semanas a simple ciego de blanqueo con placebo.

Los resultados obtenidos mostraron una mejoría de las funciones cognitivas en los grupos 2 y 3, comparado con el grupo 1 en las semanas 12, 18 y 24, basándose en diversas medidas de análisis como el ADAS-cog y CIBIC plus. Los efectos adversos como diarreas, vómitos y náuseas, fueron más frecuentes en el grupo 3, pero resultaron ser transitorios y de poca gravedad.¹⁷

El tratamiento debe iniciarse con 5 mg/día en dosis única diaria por la noche. Esta dosis debe mantenerse, por lo menos, 1 mes para evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones de estado estacionario. Tras la evaluación clínica del tratamiento y en función de la respuesta, la dosis puede incrementarse a 10 mg/día en dosis única. Ésta es la dosis máxima ya que dosis mayores no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

- **Rivastigmina:** aprobada para tratar las etapas leve-moderada.

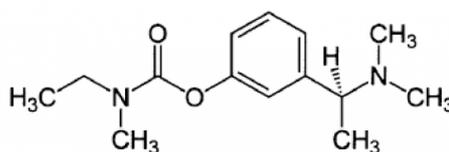


Figura 5: Estructura química de la Rivastigmina

La Rivastigmina es un subtipo de inhibidor de la AChE selectivo y pseudoirreversible. Aunque también inhibe la BChE, es relativamente selectivo para la AChE en el SNC y, dentro de él, para las áreas de la corteza y del hipocampo y para la forma monomérica de la AChE.¹⁸

Se une a la AChE y posteriormente, la porción de carbamato es hidrolizada lentamente, separada, conjugada a sulfato y excretada. Por lo tanto, su metabolismo es esencialmente extrahepático, por lo que es improbable que sufra interacciones farmacocinéticas.

La Rivastigmina fue comercializada inicialmente para su uso por vía oral (cápsulas o solución) y más recientemente en forma transdérmica (parches), siendo la exposición media al fármaco similar para ambas. La concentración plasmática durante 24h de rivastigmina oral (RO) muestra un pico cada 12h mientras que la de rivastigmina transdérmica (RTD) es más sostenida en el tiempo, lo cual puede ofrecer algunas ventajas en la práctica clínica habitual.¹⁹ La rivastigmina transdérmica puede mejorar la capacidad de pensar y recordar o retardar la pérdida de estas capacidades, pero no cura la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a la eficacia no se han encontrado diferencias entre ambas vías de administración, ya que mejora al aumentar la dosis, sobre todo al alcanzar la dosis máxima recomendada, pero hay que adecuar esta con una aceptable tolerabilidad, siendo esta mejor en la RTD que en la RO, ya que presenta con mayor frecuencia trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.¹⁹

Esto se demostró con un ensayo clínico cuyo objetivo principal era evaluar el manejo terapéutico con distintas formas galénicas de rivastigmina, en sujetos con EA en la práctica clínica habitual.

Se realizó un estudio transversal, multicéntrico realizado en sujetos con EA de leve a moderada que recibían rivastigmina. Se recogieron datos sobre el modo de uso de rivastigmina oral (RO) y transdérmica (RTD), el cumplimiento terapéutico (grado de adherencia) y la satisfacción del cuidador. En este estudio se evaluaron 2.252 sujetos con edad media de 77,2 años; 60,2% mujeres. El 54,4% habían iniciado el tratamiento con RO y el 45,6% con RTD; el 35,6% de aquellos con RO cambiaron a la vía transdérmica. El 80,8% de los sujetos con RTD alcanzaron la dosis máxima de rivastigmina (vs. 57,1% RO) en menos tiempo (51,6 vs. 205,8 días).

En conclusión, los resultados parecen mostrar que la administración de rivastigmina en forma transdérmica es más beneficiosa que la oral, ya que mejoran la mayoría de los parámetros del manejo terapéutico, además facilita la dosificación y mejora el cumplimiento, permitiendo a un mayor porcentaje de sujetos alcanzar la dosis máxima recomendada de rivastigmina en un plazo de tiempo menor.¹⁹

- **Galantamina** : aprobada para tratar las etapas leve-moderada.

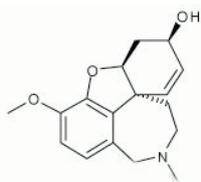


Figura 6: Estructura química de la Galantamina

La galantamina es un alcaloide terciario natural, presente en algunas plantas. A diferencia de la tacrina, la galantamina no es hepatotóxica, aunque se requieren varias dosis al día para obtener una eficacia máxima y limitar sus efectos gastrointestinales. Aunque este fármaco no altera el deterioro progresivo de esta enfermedad degenerativa, si que mejora de forma significativa la función cognitiva en los pacientes con Alzheimer, siendo considerado como fármaco de primera elección. Actúa como un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa (AChE), y gracias a su estructura terciaria, tiene capacidad para poder penetrar en el SNC y así inhibir la AChE del cerebro. Además mejora el efecto de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente a través de la unión a un sitio alostérico del receptor.

Farmacocinética: presenta una absorción rápida y completa tras su administración oral, alcanzándose la concentración máxima en aproximadamente 1 hora. La velocidad de absorción se retrasa por la administración con comida, pero el grado de absorción no se ve afectado, por lo que se recomienda la administración con comida para limitar intolerancia al fármaco. La biodisponibilidad es aproximadamente del 90%. La unión a proteínas plasmáticas es de 18%. Se metaboliza parcialmente a través de las enzimas microsomales hepáticas (CYP450). La semi-vida de eliminación es de unas 7 horas, siendo excretado por la orina.

Para el estudio de la eficacia y tolerabilidad de la galantamina se llevo a cabo un ensayo clínico de 978 pacientes durante 5 meses, multicéntrico, control placebo y doble ciego. Después de un periodo de preparación con placebo durante 4 semanas, los pacientes se dividieron en grupos de manera aleatoria:

Grupo 1: placebo	Grupo 2: 8 mg/día	Grupo 3: 16 mg/día	Grupo 4: 24 mg/día
------------------	-------------------	--------------------	--------------------

Los resultados obtenidos fueron positivos para los grupos 3 y 4, ya que se demostró eficacia en dosis de 16 y 24 mg/día frente a placebo. Los pacientes experimentaron mejoría significativa en la función cognitiva frente a los pacientes tratados con placebo (mejoría de

0,6-1,9 puntos frente a un deterioro de 0,6 a 2,2 en los pacientes de placebo). También hay que tener en cuenta que los efectos adversos fueron más abundantes a estas dosis, siendo principalmente gastrointestinales. Sin embargo, a dosis bajas, la tolerabilidad de la galantamina era mayor, con menos efectos adversos, y una mejora de las funciones cognitivas, pero en menor escala.²⁰

2.Reguladores del glutamato, este es un aminoácido que ejerce como neurotransmisor excitatorio y se puede considerar un mensajero químico, muy importante en el aprendizaje y la memoria. En determinadas condiciones patológicas, las neuronas lesionadas liberan cantidades excesivas del mismo. Este exceso actúa sobre los receptores NMDA de las membranas de las neuronas próximas, activando los canales iónicos, los cuales permanecen abiertos demasiado tiempo, permitiendo la entrada de Ca^{++} . Como consecuencia del aumento de calcio intracelular, las células liberan el glutamato que almacenan estimulando a su vez los receptores de NMDA cerrando el círculo, provocando la muerte de la neurona en el área afectada. El fármaco más característico es:

➤ **Memantina**

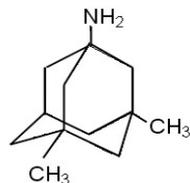


Figura 7: Estructura química de la Memantina

La memantina es un nuevo fármaco derivado de la amantadina que pertenece a la familia de los antagonistas de receptor de NMDA. Previene el deterioro y la muerte de las neuronas asociadas a las enfermedades nerviosas degenerativas. Está aprobado para los estadios de moderado a severo. Actúa modulando la entrada de calcio en la neurona y no bloqueando el canal. En efecto, el bloqueo del canal iónico dependiente del receptor de NMDA, previene el deterioro neuronal y bloquea las intercomunicaciones neuronales provocando en algunos casos alucinaciones, psicosis o incluso el coma. Estos efectos psicóticos no han sido comunicados con la memantina.

Propiedades farmacocinéticas: Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 3 y 8 horas, la biodisponibilidad es absoluta de cerca del 100%. No hay indicios de que

los alimentos afecten a la biodisponibilidad. Aproximadamente el 45% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, se metaboliza sólo en un 20%, pero ninguno de los metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. La eliminación se realizó por vía renal, con una semi-vida de 60 a 100%. Parte del fármaco se reabsorbe por vía tubular, mediada por proteínas transportadoras de cationes.

Para llevar a cabo el estudio de la memantina, se realizó un ensayo con 295 pacientes que habían sido tratados con donepezilo durante 3 meses como mínimo, y que presentasen la EA en estadio de moderado a grave, durante 52 semanas. Se dividieron en grupos:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Donepezilo	Continuación	Continuación	Retirada	Retirada
Memantina	-	Comienzo	-	Comienzo

Los resultados fueron valorados de acuerdo al criterio SMMSE, donde se clasifican en un rango de 0-30, en el que, cuanto mayor sea la puntuación, mejores son las funciones cognitivas. Y estos resultados fueron que los pacientes que continuaron con donepezilo, en comparación a aquellos que habían dejado de tomarlo, incrementaron su puntuación en la escala SMMSE, en una media de 1.9 puntos(IC= 95%). Por otro lado pacientes que recibieron memantina, comparados con el grupo placebo, incrementaron 1.2 puntos en la escala SMMSE (IC=95%). La eficacia de ambos fármacos no era muy diferente en presencia o ausencia del otro, y no se demostraron beneficios al emplearlos juntos, en comparación con el donepezilo solo. ²¹

6. CONCLUSIONES

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, que afecta a gran parte de la población anciana. Hasta el momento no hay "cura" para la enfermedad, pero el objetivo de la terapia se basa en aumentar las cantidades de acetilcolina en el cerebro. Esto se puede conseguir con inhibidores de la colinesterasa, diseñados para compensar la pérdida de la función colinérgica presináptica y retardar el deterioro de la memoria y la capacidad de realizar funciones de la vida diaria, pero este mecanismo requiere que las neuronas colinérgicas estén intactas. Por otro lado, la inhibición de la entrada de Ca^{++} previene ese deterioro neuronal. A pesar de esto, la investigación sigue activa, sobre la evolución de la enfermedad y el desarrollo de tratamientos apropiados, cuyo objetivo principal es ralentizar la evolución de la enfermedad y mantener la calidad de vida del paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Alberca Serrano Ramón, Martínez-Lage Álvarez Pablo. Enfermedad de Alzheimer: Epidemiología y etiopatogénica. En: Prof. José Manuel Martínez Lage. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Ediciones Ergon, S.A.; 2001. 15-28.
- ² Dra. Gra Menéndes Silvia, Dr. Padrón Pérez Noel y Dr. de Jesús Llibre Rodríguez Juan. Péptido beta amiloide, proteína Tau y Enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Invest Biomed 2002; 21 (4): 253-61.
- ³ Ávila de Grado J. Proteína Tau en el proceso degenerativo de la Enfermedad de Alzheimer. En: J.M. Martínez Lage, Z.S. Khachaturian. Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad. Barcelona: Masson, S.A.; 2001. P. 167-174
- ⁴ Ruiz F, Álvarez G, Pereira R, Hernández M, Villalba M. Cruz F y cols. Protection by pyruvate and malate against glutamate-mediated neurotoxicity. Neuroreport 1998; 9:1277-1282.
- ⁵ Satrústegui Gil-Delgado J, Álvarez Nieto G., Ramos Gómez M. y Bogónez Peláez E.. Calcio y muerte neuronal. En: J.M. Martínez Lage, Z.S. Khachaturian. Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad. Barcelona: Masson, S.A.; 2001. P. 167-174
- ⁶ Página Web alzheimer's association, disponible en: <https://www.alz.org/espanol/about/cerebro/14.asp>
- ⁷ Robles Bayón Alfredo. Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico. En: Prof. José Manuel Martínez Lage. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Ediciones Ergon, S.A.; 2001. 45-58
- ⁸ Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336: 1216-1222
- ⁹ Agis-Torres A, Söllhuber M, Fernandez M, Sanchez-Montero J.M. Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real Solution for Alzheimer's Disease. Current Neuropharmacology, 2014, 12, 2-36.
- ¹⁰ Greig, N. H.; Utsuki, T.; Yu, Q. S.; Zhu, X. X.; Holloway, H. W.; Perry, T.; Lee, B.; Ingram, D.K.; Lahiri, D. K. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: Attention to butyrylcholinesterase. Curr. Med. Res. Opin. 2001, 17, 159-165.
- ¹¹ Castro, A.; Martínez, A. Peripheral and dual binding site acetylcholinesterase inhibitors: implications in treatment of Alzheimer's disease. Mini Rev. Med. Chem. 2001, 1, 267-72.
- ¹² Gómez González del Tánago P., Navarro Vidal B., Panadero Carlavilla F.J. 2011. Revisión: Enfermedad de Alzheimer. Panorama Actual del Medicamento. 35 (347). 803-808.
- ¹³ Klafki, H. W.; Staufenbiel, M.; Kornhuber, J.; Wiltfang, J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. Brain 2006, 129, 2840-55.
- ¹⁴ Página Web Vademecum, disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t002.htm>
- ¹⁵ Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, et al. A 30-Week Randomized Controlled Trial of High-Dose Tacrine in Patients With Alzheimer's Disease. JAMA. 1994;271(13):985-991.
- ¹⁶ Página Web Vademecum, disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d049.htm>
- ¹⁷ Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology 50: 136-145
- ¹⁸ Schneider L.S. Inhibidores de la colinesterasa: presente y futuro. En: J.M. Martínez Lage, Z.S. Khachaturian. Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad. Barcelona: Masson, S.A.; 2001. P. 245-262.
- ¹⁹ A.J. Cruz Jentoft, y B. Hernández. Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual. Estudio ENTERPRISE. Neurología. 2014;29(1):1-10.
- ²⁰ Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 2000;54.
- ²¹ Robert Howard, M.D., Rupert McShane, F.R.C.Psych., James Lindesay, D.M., Craig Ritchie, M.D., Ph.D., et al. Donepezil and Memantine for moderate-to-severe Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2012; 366: 893-903.