



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA
Y OTROS TRATAMIENTOS PARA EL
ALZHEIMER (II).**

Autor: Marta Segura Ríos

Tutor: José M^a Sánchez Montero

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. Clínica y diagnóstico	4
2.2. Neuropatología	6
2.3. Manejo terapéutico actual	7
2.3.1. Objetivo	7
2.3.2. Tratamiento no farmacológico	8
2.3.3. Tratamiento farmacológico	8
3. OBJETIVOS	11
4. METODOLOGÍA	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
5.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa	12
5.1.1. Introducción	12
5.1.2. Receptores colinérgicos	14
5.1.3. Fármacos que actúan sobre receptores colinérgicos	16
5.2. Nuevas dianas	18
6. CONCLUSIÓN	21
7. BIBLIOGRAFÍA	21

ABREVIATURAS

EA= Enfermedad de Alzheimer

LCR= Líquido cefalorraquídeo

P-tau= Proteína tau fosforilada

Ach= Acetilcolina

MTDLs= Multi-Target-Directed ligands

NT= Neurotransmisor

AChasa= Acetilcolinesterasa

BuChasa= Butirilcolinesterasa

MAO= Monoamino oxidasa

IMAO= Inhibidores de la MAO

1. RESUMEN

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa destacada por ser la forma más común de demencia entre las personas mayores. Cada día se diagnostican numerosos casos nuevos de EA en el mundo, circunstancia que unida a la ausencia de tratamientos efectivos y el aumento de esperanza de vida convertirán esta enfermedad en la epidemia de nuestro siglo. La neuropatología de la EA está relacionada principalmente con alteraciones cerebrales en el procesamiento de las proteínas β -amiloide y tau, dando lugar a la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, respectivamente, asociados al proceso neurodegenerativo.

Los fármacos utilizados actualmente son inhibidores de acetilcolinesterasa y antagonistas de los receptores de NMDA (memantina), tratamientos que consiguen controlar la sintomatología y ralentizar la progresión del deterioro cognitivo sin lograr detener el avance de la enfermedad. Múltiples ensayos se han llevado a cabo para dar con el tratamiento definitivo de esta enfermedad, pero este problema sigue sin resolverse. Recientemente se ha planteado responder a esta enfermedad multifactorial con una combinación de fármacos, es decir, se ha propuesto un nuevo modelo llamado “Multi-Target-Directed ligands” (MTDLs), que podría traducirse como fármacos multi-diana, basado en el uso de distintas moléculas terapéuticas que sean capaces de modular múltiples dianas simultáneamente. Este nuevo enfoque apunta a un posible avance terapéutico en la EA.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral neurodegenerativo, caracterizado clínicamente por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas, provocando paulatinamente una pérdida de las funciones cerebrales. Es la patología neurodegenerativa más común de demencia entre las personas mayores. Ésta, suele deberse a una combinación de múltiples factores. La edad es, sin duda, el principal factor de riesgo para la demencia, teniendo las mujeres un riesgo superior de padecer la EA y siendo también más prevalente en personas que tienen ocupaciones menos cualificadas. Además, también influye la herencia genética (alteraciones genéticas hacen referencia a mutaciones en los genes APP y presenilinas 1 y 2), los factores tóxicoambientales (como el tabaco), los nutricionales, o la

presencia de otras patologías asociadas, especialmente si afectan al sistema nervioso central, como es la depresión. [1] La EA constituye la primera causa de demencia (hasta el 70%) en los países desarrollados. Es una de las causas más habituales de discapacidad en el adulto, y aumenta su incidencia y prevalencia en personas mayores de 65 años. Esta enfermedad está, por tanto, ligada al envejecimiento, pero puede aparecer en edades más tempranas (antes de los 65 años) por causas genéticas. Debido al envejecimiento de la población actual y una proyección creciente, la EA es un problema sociosanitario de primera magnitud. Actualmente afecta a más de 47 millones de personas y se estima que para el año 2050 este valor se puede triplicar. [2]

La enfermedad de Alzheimer es un síndrome que presenta síntomas y signos de afectación cognitiva y de alteraciones psicológicas y de comportamiento. La mayoría de pacientes con esta enfermedad, padecen, en primer lugar, un déficit progresivo de la memoria episódica relacionado al olvido de hechos y acontecimientos recientes, que, con el paso del tiempo, desembocará en el desarrollo de amnesia retrógrada. Le siguen los trastornos cognitivos, del lenguaje, apraxia y otros trastornos neuropsiquiátricos. El paciente suele irritarse con frecuencia y es común el abandono de las tareas habituales, de los asuntos familiares, de las responsabilidades o antiguos entretenimientos. Conforme avanza la enfermedad, empieza a tener dificultad visioespacial y se alteran las funciones para planificar y para reconocer personas, hasta incluso llegar a perder el recuerdo de sus seres más cercanos. En estados más avanzados de la enfermedad, son comunes las ideas delirantes de robo, abandono o envenenamiento, provocando en muchos casos una dificultad en la toma de la medicación o induciendo cierta agresividad física y verbal. Estos síntomas y signos característicos de la EA contribuyen a la sobrecarga de los cuidadores, pues el paciente se vuelve completamente dependiente de ayuda para poder realizar sus necesidades básicas, como es vestirse, ir al baño o comer. [3]

Una detección precoz de la enfermedad del Alzheimer supondría una mejora en la prevención y tratamiento de la enfermedad, lo que mejoraría sin duda la calidad de vida de los enfermos y de las personas de su entorno familiar. Con el objetivo de ayudar a la detección precoz, se ha desarrollado el test Mini Mental State Examination (MMSE), y la *Asociación de Alzheimer* de EEUU ha establecido “10 signos de alarma”, ambos basados únicamente en síntomas clínicos. [4] No obstante, debido a las limitaciones que presenta el diagnóstico precoz, han adquirido importancia la obtención de marcadores de imagen (TAC, RMN, etc) o bioquímicos (a partir de fluidos corporales como la sangre o el líquido cefalorraquídeo

(LCR)). Hasta el momento, los biomarcadores más estudiados son la proteína tau fosforilada (P-tau) y el péptido β -amiloide en el LCR. La combinación de niveles de estas proteínas pueden encontrarse alteradas en otras enfermedades neurodegenerativas y no exclusivamente en el Alzheimer, razón por la cual éstos métodos a nivel del LCR presentan problemas de especificidad, pero en cuanto respecta a la sensibilidad de esta es alta. [5] Sin embargo, existen evidencias que demuestran que el aumento de los niveles de P-tau y la disminución de los niveles de β -amiloide son una característica específica de EA. A pesar de la variedad de métodos diagnósticos de los que se dispone actualmente, el único que permite asegurar con certeza que un paciente presenta definitivamente la EA, es el diagnóstico neuropatológico *post mortem*. [6] Éste detecta en ciertas áreas del cerebro placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, que son acúmulos patológicos de péptido β -amiloide y la acumulación de P-tau, respectivamente. Ambos hallazgos neuropatológicos son característicos de la patología, y se comentarán a continuación. [7] [8]

2.2. NEUROPATOLOGÍA

La mayoría de las demencias degenerativas son consideradas como proteinopatías. La EA se caracteriza por la degeneración progresiva y específica de las neuronas de la corteza cerebral y de algunas estructuras subcorticales, estando relacionada concretamente con alteraciones en el procesamiento de las proteínas β -amiloide y tau. En condiciones patológicas, por un lado, el procesamiento incorrecto de la proteína precursora de amiloide (APP), genera un péptido amiloide insoluble que se deposita y se acumula progresivamente en el tejido nervioso, generando una lesión denominada placas neuríticas o placas seniles. Por otro lado, a través de mecanismos desconocidos, la proteína tau sufre una hiperfosforilación, agregándose y originando complejos proteicos llamados ovillos neurofibrilares.

Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares están implicados en las alteraciones neurodegenerativas del sistema colinérgico que producen la sintomatología cognitiva característica de la patología. En los pacientes con Alzheimer, está disminuida la actividad colinérgica debido a la disminución de la enzima colina acetiltransferasa (responsable de la síntesis del neurotransmisor acetilcolina) y los receptores colinérgicos. [9]

En relación a la alteración del sistema glutamatérgico, los pacientes con EA tienen las concentraciones de glutamato elevadas de manera permanente. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro. En condiciones normales, los receptores

glutamatérgicos están bloqueados por iones magnesio evitando así una activación excesiva. No obstante, en el caso de la EA, la elevada concentración del neurotransmisor desplazaría al magnesio de su sitio de acción permitiendo la estimulación constante del receptor. Esto supone una entrada masiva de calcio dentro de la neurona, provocando un efecto excitotóxico que desencadena la activación de mecanismos de apoptosis. Este proceso da lugar a fenómenos neurodegenerativos, provocando la muerte de neuronas, especialmente colinérgicas. Las lesiones se localizan principalmente en regiones cerebrales implicadas en la regulación de los procesos de aprendizaje y memoria, como el hipocampo, y en las áreas parietotemporales de la corteza cerebral. De ahí que el déficit colinérgico esté estrechamente relacionado con la sintomatología cognitiva que se presenta en la EA.

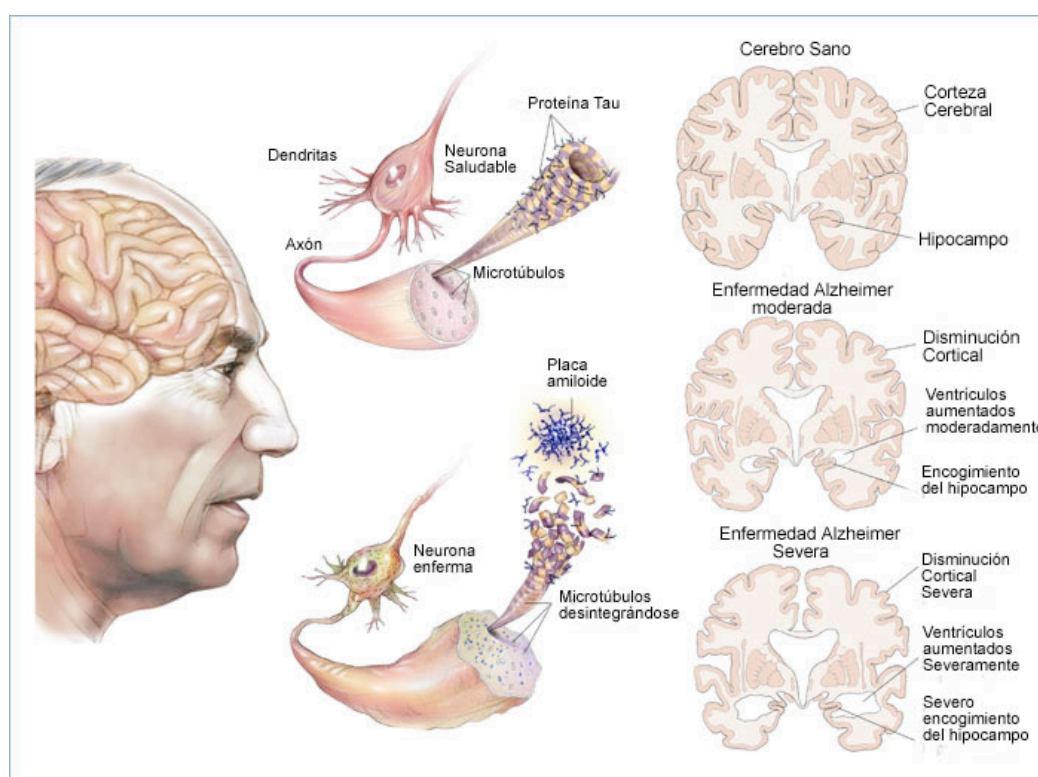


Figura 1. Imagen en la que se detallan las principales alteraciones neuroanatómicas presentes en la EA. [10]

2.3. MANEJO TERAPÉUTICO ACTUAL

2.3.1. OBJETIVO

Actualmente, no hay un tratamiento curativo ni capaz de frenar o revertir el curso de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento tiene como objetivo mejorar y enlentecer el proceso de deterioro cognitivo, controlar los síntomas conductuales y psicológicos, procurando

mantener el máximo tiempo posible la autonomía y la capacidad funcional del paciente, prevenir o controlar las patologías asociadas, y, además, realizar un apoyo activo al cuidador y buen asesoramiento. La terapia de la EA debe ser una combinación de tratamiento no farmacológico (psicoterapéutico) y uno farmacológico, cuyo objetivo sea mejorar el estado cognitivo y emocional del paciente, es decir, que se mantenga activo durante el mayor tiempo posible. A la asociación de esos tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) se les ha denominado “terapias combinadas” o tratamientos integrales. [9]

2.3.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a dar soporte médico, social y afectivo al paciente, a la familia y a los cuidadores. Consiste en potenciar y estimular las capacidades mentales, evitando así la desconexión con el entorno y manteniendo las relaciones sociales con el fin de prevenir y mejorar los trastornos del comportamiento, incrementar su autonomía, disminuir el estrés y mejorar la calidad de vida del paciente, así como de sus familiares.

2.3.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A pesar que los tratamientos para detener o retrasar el comienzo de las enfermedades degenerativas comunes como la enfermedad de Alzheimer no han sido exitosos, se cuenta con algunos medicamentos que van dirigidos meramente al alivio de sintomatología asociada. Se distingue una terapia para la EA, donde dependiendo del estadio de la enfermedad, se recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o antagonistas de los receptores del glutamato. Éstos modulan la actividad de determinados sistemas de neurotransmisión, pero hay una notable reducción de la eficacia farmacológica pasado un corto periodo de tiempo. Por ello, resulta útil asociarlo a otro grupo de medicamentos basados en el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento (agitación, depresión, manía, insomnio...), que ayudarán al paciente a paliar parcialmente su deterioro clínico.

Por un lado, se encuentran los inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE), como son el donepezilo, rivastigmina y galantamina, que inhiben la enzima acetilcolinesterasa, encargada de destruir e inactivar la acetilcolina (ACh), mejorando así la transmisión colinérgica. Este aumento de la actividad colinérgica del cerebro (en las sinapsis) se traduce en una mejora o una estabilización temporal de la memoria y la capacidad de pensamiento, es decir, enlentecen el deterioro cognitivo, aunque solo se ha conseguido retrasar esta progresión un tiempo de entre 2 y 7 meses aproximadamente. El primer IACE que se utilizó fue la tacrina, pero debido a su hepatotoxicidad se suspendió su uso. Algunos medicamentos actúan sobre la

acetilcolinesterasa de manera inespecífica, mientras que otros también actúan sobre la butirilcolinesterasa. El donepezilo y la galantamina han demostrado selectividad relativamente alta hacia la colinesterasa predominante en el SNC (acetilcolinesterasa) pero muy poca actividad a nivel periférico (sobre la butirilcolinesterasa), mientras que la rivastigmina, inhibe ambas enzimas. Además, la galantamina presenta mecanismos de acción adicionales ya que se une de forma alostérica a los receptores de la Ach favoreciendo y amplificando por tanto su respuesta. También estimula la liberación de otros neurotransmisores implicados en los procesos de aprendizaje y memoria como son el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). [11] En general, son bastante bien tolerados, pero hay casos de abandono por intolerancia y la mayoría se deben al incremento de la actividad colinérgica, tanto central como periférica. Al actuar a nivel periférico, producen alteraciones relacionadas con la hiperestimulación muscarínica periférica, como son náuseas, vómitos, diarrea y en menor grado mareos y dolor abdominal. [12] [13]

Por otro lado, para reducir el daño neuronal producido por la hiperfunción glutamatérgica, se cuenta con otros medicamentos denominados antagonistas de los receptores del glutamato, cuyo mecanismo de acción consiste en un bloqueo no competitivo y reversible de los receptores de NMDA. Los receptores NMDA son **receptores postsinápticos que estimulan el glutamato, y que intervienen en la formación de la memoria y en la patogenia de las demencias**. Se unen a ellos por el mismo sitio que el Mg^{2+} pero con mayor afinidad, lo que les permite regular la actividad del neurotransmisor glutamato, manteniendo la actividad necesaria para un funcionamiento normal, es decir, contrarrestar la neurotoxicidad del glutamato sin interferir en las acciones fisiológicas del neurotransmisor en los procesos de memoria y aprendizaje. En este último grupo se encuentra la memantina, que mantiene la neurotransmisión glutaminérgica necesaria para la memoria, pero evita la excitotoxicidad glutamatérgica, que es junto con la hipofunción colinérgica uno de los hechos principales de los procesos neuroquímicos de la EA. Este fármaco produce un efecto beneficioso leve en la cognición y en las actividades de los pacientes con la patología en estado moderado-leve [14] Los criterios para seleccionar el tratamiento en monoterapia con un IACE o memantina, o la combinación de ambos (se potencian los efectos), están recogidos en guías clínicas que establecen una serie de recomendaciones conforme al estadio de la enfermedad o su asociación con otra patología (ver tabla). [15]

ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
Leve- moderado	Cualquier IACE, elegido de acuerdo con el perfil fisiopatológico de cada paciente.
Moderado- grave	Memantina sola o asociada a un IACE
Grave	Memantina sola o asociada a un IACE
Alzheimer asociado a demencia vascular	Galantamina
Demencia vascular leve- moderada	Donepezilo (la mejoría de síntomas suele aparecer a los 2-4 meses de iniciar el tratamiento)
Demencia vascular por cuerpos de Lewy y demencia asociada a Parkinson	Rivastigmina

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la enfermedad del Alzheimer. [11]

Los trastornos conductuales y las alteraciones psicológicas aumentan la incapacidad funcional del paciente con Alzheimer. Entre estos trastornos se puede destacar los síntomas psicóticos, de agitación y agresividad, o las alteraciones emocionales como la ansiedad y la depresión. Por ello, además de los fármacos dirigidos a paliar los síntomas cognitivos asociados a los déficits en los procesos de memoria y aprendizaje, también resulta necesario en algunos pacientes asociar fármacos dirigidos a tratar los síntomas neuropsiquiátricos, especialmente en estadios más avanzados de la enfermedad, y lo que supondría beneficioso en términos de años de vida ajustados en calidad. Entre los fármacos utilizados se encuentran los antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) o atípicos (risperidona, queriapina), aunque estos últimos se asocian con un empeoramiento de la función cognitiva. Pueden mejorar las alucinaciones, la excitabilidad, la falta de cooperación... Por otro lado, La depresión es el síntoma más frecuente en nuestros pacientes, para lo que se utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina). Por el contrario, no se recomiendan antidepresivos tricíclicos ya que podrían aumentar el déficit de la actividad colinérgica. Para la fase aguda de la ansiedad, se hace indispensable la utilización de ansiolíticos, especialmente de las benzodiacepinas, que se usan para controlar los estados de

ansiedad aguda (lorazepam, oxazepam). Además, los beta-bloqueantes se han utilizado para cuadros de agitación y acatisia, y aunque las crisis convulsivas en estos pacientes son raras, pero el uso de fármacos antiepilépticos como la gabapentina podrían requerirse. [11]

3. OBJETIVOS

La EA es una de las causas más habituales de discapacidad en el adulto, y representa un problema sociosanitario de primera magnitud. Debido a la alta incidencia y prevalencia de la patología y las limitaciones de su tratamiento farmacológico, existe la necesidad de desarrollar una terapia modificadora de la enfermedad. El principal objetivo de este trabajo es recoger y analizar toda la información posible sobre la patología y sobre el manejo terapéutico actual. En concreto, nos basaremos, desde un punto de vista químico, en el estudio de la relación entre el Alzheimer y los fármacos empleados, especialmente de los inhibidores de acetilcolinesterasa, una de las principales dianas para el tratamiento de la enfermedad. Además, se analizarán posibles nuevas vías de actuación, es decir, distintos fármacos que se están ensayando actualmente tanto a nivel preclínico como clínico.

4. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión del material publicado referente al tratamiento farmacológico de la EA. La búsqueda se ha llevado a cabo en español y en inglés, siendo esta última la lengua vehicular en el campo biomédico. Se han incluido artículos y ensayos principalmente de los últimos 5 años. A continuación, en relación a los objetivos planteados, se contrastó, se sintetizó y se organizó los documentos, para posteriormente obtener las conclusiones. La metodología fue la siguiente:

- I. La revisión bibliográfica se ha realizado mediante *Medline*, la principal base de datos biomédica, a través del buscador *Pubmed*. Se usan conectores como “AND” u “OR” para relacionar diversas palabras y aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda. [16]
- II. Utilización de la base de datos DeCS – Descriptores en ciencias de la Salud [17], que permite obtener palabras clave con la que realizaremos la búsqueda posterior. Para

ello se busca el descriptor en español a través de un índice permutado, se selecciona la palabra que nos interesa, se comprueba el significado y se obtiene su equivalencia en inglés.

III. Redacción del trabajo cumpliendo los objetivos.

IV. Recopilación de la bibliografía, siguiendo el orden cronológico de aparición en el texto.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA [18]

5.1.1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso de los vertebrados consta de sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) y un sistema nervioso periférico (SNP), que, a su vez, se subdivide en sistema nervioso somático o motor esquelético y sistema nervioso autónomo (SNA), este último dividido a su vez en sistema simpático o parasimpático. Las neuronas son células altamente especializadas que conducen impulsos bioeléctricos, se comunican entre sí y regulan todos los tejidos y los órganos. Sus membranas son excitables y su permeabilidad puede ser alterada por neurotransmisores y fármacos. Un neurotransmisor (NT) es una biomolécula que transmite información de una neurona a otra o a un órgano efector interaccionando con los receptores de membrana (sinapsis). El neurotransmisor se libera en la extremidad de una neurona durante la propagación del influjo nervioso y actúa en los receptores postsinápticos de otra neurona o del órgano efector.

La acetilcolina (Ach) es uno de los principales neurotransmisores. Está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico. Es el NT de todas las fibras preganglionares simpáticas, parasimpáticas y de los nervios simpáticos que van directamente a la médula suprarrenal y ejecuta la transmisión por interacción con los receptores colinérgicos nicotínicos. Además, es el único NT de la unión neuromuscular y de las terminaciones postganglionares del sistema parasimpático. Sus respuestas fisiológicas son muy variadas: contracción de la musculatura lisa, aumento de la secreción del aparato digestivo, aumento del peristaltismo gastrointestinal, miosis de la pupila, bradicardia,

vasodilatación periférica con disminución de la presión arterial, interviene en el aprendizaje y la memoria por su acción en el SNC, etc.

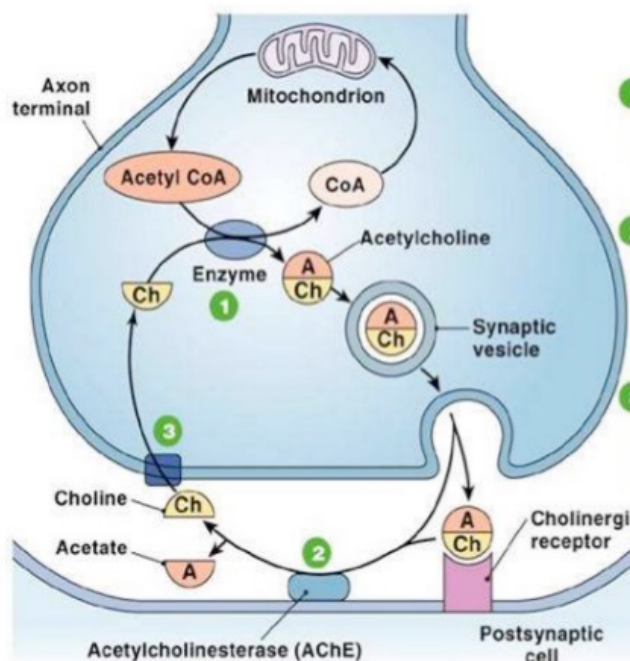


Figura 2. Síntesis, liberación en el espacio sináptico y metabolismo de la ACh. [19]

Desde el punto de vista químico, la ACh es el éster del ácido acético y la colina. Es biosintetizada dentro de la neurona presináptica por reacción entre la colina y acetilCoA y almacenada en vesículas.

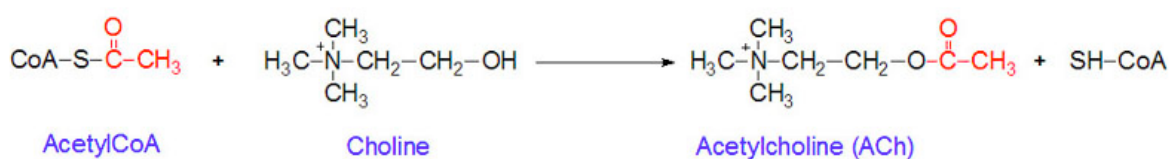


Figura 3. Síntesis Acetilcolina [20]

Tras la llegada del impulso nervioso es liberada a la hendidura sináptica y reconocida por los receptores postsinápticos a los que se une desencadenando la respuesta fisiológica. A continuación, es rápidamente hidrolizada por la acetilcolinesterasa para dar lugar a ácido acético y colina. Esta última es recaptada al interior de la neurona presináptica para sintetizar de nuevo el NT.

5.1.2. RECEPTORES COLINÉRGICOS

Existen dos tipos principales de receptores colinérgicos denominados nicotínicos y muscarínicos. Estos nombres proceden de los productos naturales nicotina y muscarina que los estimulan selectivamente.

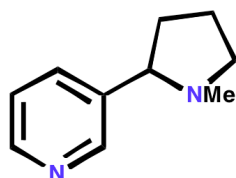


Figura 4. Nicotina [18]

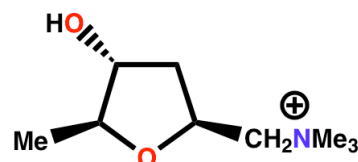


Figura 5. L-(+)-Muscarina [18]

Los receptores muscarínicos se localizan en el sistema nervioso central, en la musculatura lisa y cardíaca y en órganos regulados por el sistema parasimpático. Su activación por la acetilcolina estimula la memoria y el aprendizaje, disminuye la frecuencia y contractibilidad cardíaca, aumenta el peristaltismo y la secreción gástrica, produce contracción pupilar, etc.

Los receptores muscarínicos son receptores de transmembrana acoplados a proteínas G, por lo que regulan los niveles de segundos mensajeros, como AMPc, GMPc, fosfolipasa C, etc. Se conocen cinco subtipos denominados M₁-M₅, cada uno situado en diferentes partes del organismo. En concreto, el receptor M₁ abunda en el encéfalo.

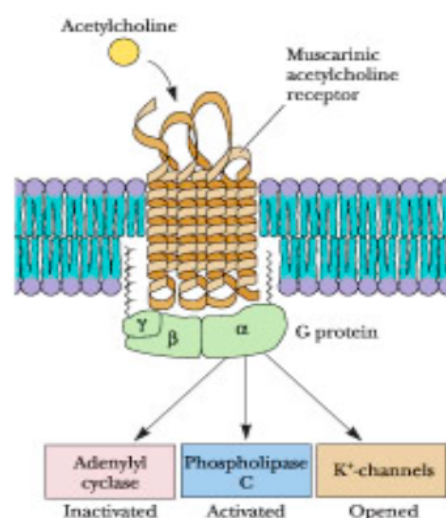


Figura 6. Receptor muscarínico [18]

En cuanto a los receptores nicotínicos, existen dos subtipos que se localizan en la unión neuromuscular (receptores N_M) y en el SNC, médula suprarrenal y ganglios vegetativos (receptores N_N). Están involucrados en diversas funciones como el control voluntario del movimiento, la memoria y la atención, el sueño y la alerta, el dolor y la ansiedad, etc. Los receptores nicotínicos son proteínas transmembrana que forman un poro hidrófilo que permite el paso de iones (Na⁺, K⁺) a través de la bicapa lipídica de la membrana cuando son activados por la acetilcolina. Son canales iónicos acoplados a un ligando (ACh). El receptor nicotínico

N_M es una glucoproteína de estructura pentamérica formada por cinco subunidades proteicas (2α , β , γ y δ). Se encuentran en forma de dímeros unidos por puentes disulfuro, siendo las subunidades α los sitios de unión de la Ach. Los receptores N_N están constituido solo por unidades α y β .

La Ach es una molécula flexible y, por lo tanto, existe un equilibrio conformacional. No se sabe cuál es la conformación activa sobre los receptores, aunque se han llevado a cabo algunos estudios con análogos rígidos. Si se ha podido determinar que la conformación termodinámicamente más estable de la Ach es la parcialmente alternada (*gauche*), debido a que presenta un puente dipolo (interacción electrostática) entre el N^+ y el grupo carbonilo, que compensa la repulsión estérica entre ambos grupos. Esta conformación no tiene porqué coincidir con la conformación activa sobre los receptores colinérgicos.

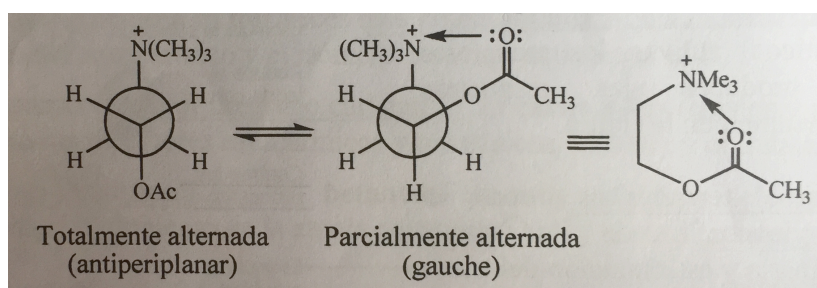
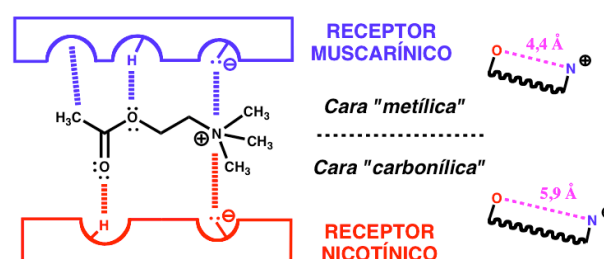


Figura 7. Equilibrio conformacional [18]

Se ha propuesto que la Ach se une a ambos tipos de receptores a través del N^+ y del grupo éster, por medio de una interacción electrostática (ión-dipolo) y un enlace de H, respectivamente.

En el receptor muscarínico el enlace de H se establece a través del O del grupo éster, mientras que en el receptor nicotínico es el grupo carbonilo el que participa en esta interacción. Las distancias entre los lugares de interacción son diferentes en ambos receptores: 4,4 y 5,9Å para el receptor muscarínico y nicotínico, respectivamente. Además, en el receptor muscarínico existe un bolsillo hidrofóbico donde se acomoda el grupo metilo del éster. Por estos motivos se habla de la cara carbonílica y metílica de la Ach.

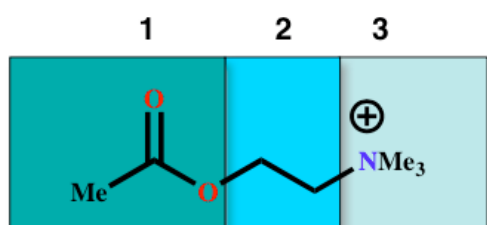
Figura 8. Receptor muscarínico y nicotínico [18]



5.1.3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE RECEPTORES COLINÉRGICOS

La Ach tiene una aplicación terapéutica muy escasa debido a su alta inestabilidad en solución. No se puede administrar por vía oral porque se hidroliza rápidamente en el tracto gastrointestinal. Tampoco se puede administrar por vía parenteral porque también es hidrolizada por esterasas plasmáticas (acetilcolinesterasa). Además, no es selectiva e interacciona con todos los tipos y subtipos de receptores colinérgicos. La relación estructura-actividad de la Ach ha sido muy estudiada y ha permitido el diseño de fármacos que actúan como agonistas y antagonistas de sus receptores. En concreto, nos centraremos en los agonistas muscarínicos, pues son los utilizados para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.

Los agonistas muscarínicos (parasimpaticomiméticos) activan los receptores muscarínicos y producen distintas respuestas fisiológicas. Sus aplicaciones terapéuticas son diversas, como el tratamiento del glaucoma o el tratamiento de la atonía gastrointestinal y urinaria. En concreto, los agonistas selectivos de los receptores M₁ centrales son los empleados para el tratamiento de la EA. De los estudios de relación estructura-actividad realizados sobre numerosos análogos de Ach se han podido determinar los requisitos estructurales para la actividad agonista sobre el receptor muscarínico:



- 1: El grupo éster es importante. No tolera grupos mayores que el metilo.
- 2: La cadena intermedia debe tener una distancia equivalente a dos metilenos.
- 3: Es importante el átomo de N con carga positiva y el tamaño de los sustituyentes. Deben ser tres o dos metilos y un tercer sustituyente pequeño.

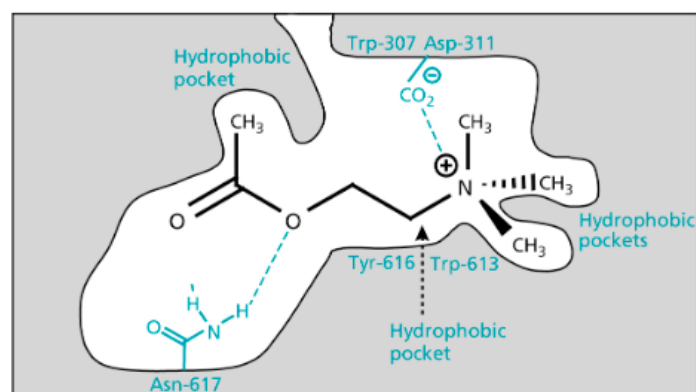


Figura 9. [18]

Las interacciones de la Ach con el receptor muscarínico se resumen a continuación (figura 9):

- Enlaces de hidrógeno entre el O del grupo éster de la Ach y un resto de asparagina (Asn) de los receptores. En el receptor muscarínico esta interacción se establece con el O del éster, mientras que en el receptor nicotínico se establece con el grupo carbonilo.
- Enlaces hidrofóbicos entre bolsillos apolares de los receptores con el grupo metilo del éster pero no con grupos mayores, principalmente en los receptores muscarínicos.
- Interacción iónica o ión-dipolo del receptor con el N catiónico.
- Interacciones hidrofóbicas con los grupos metilos unidos al N⁺.

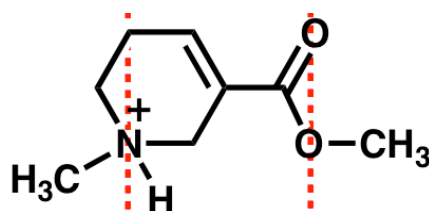
Las principales modificaciones que se han realizado en la molécula de la Ach van encaminadas a aumentar su estabilidad, haciendo compuestos más resistentes a la hidrólisis y/o aumentar la selectividad hacia el receptor muscarínico. Estas son:

- Introducción de un grupo metilo en posición vecina al O del grupo éster. Esto dificulta la hidrólisis por impedimento estérico.
- La sustitución del grupo éster por un grupo carbamato, haciendo más resistente a la hidrólisis.
- O introducir ambas modificaciones.

Cabe mencionar que una molécula con un nitrógeno cuaternario (+), no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). Por lo tanto, para el tratamiento del Alzheimer será necesario un nitrógeno terciario, pues así será lipófilo y tendrá efectos centrales.

Las modificaciones pueden dar lugar tanto a análogos acíclicos como cíclicos, ambos incorporando el esqueleto de la Ach. Entre los análogos cíclicos se encuentra la arecolina (figura 10), una amina terciaria protonada parcialmente a pH fisiológico. Su forma no ionizada puede acceder al SNC, donde una vez protonada, estimula los receptores muscarínicos. Mejora la memoria y el aprendizaje por su acción agonista M₁ central, y ha mostrado utilidad en el tratamiento de la EA. No obstante, por sus efectos carcinógenos no es el fármaco de primera elección. Se ha utilizado como cabeza de serie para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, algunos de los cuales se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos.

Figura 10. Arecolina [18]



A continuación, quedan recogidos los principales inhibidores de la acetilcolinesterasa empleados para el tratamiento de la EA, que presentan en su estructura las modificaciones mencionadas:

1. Donepezilo: Inhibe la Achasa e inhibe la agregación de A β , interaccionando con los receptores sigma-1 (está relacionados con efectos anti amnésicos)

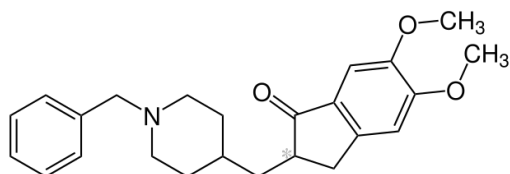


Figura 11. [21]

2. Galantamina: Es un inhibidor competitivo y reversible de al Achasa y un modulador alostérico de los receptores nicotínicos.

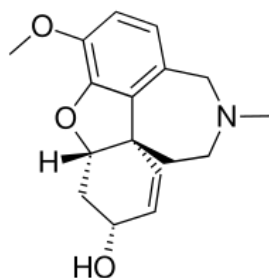


Figura 12. [21]

3. Rivastigmina: Inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, facilitando la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas.

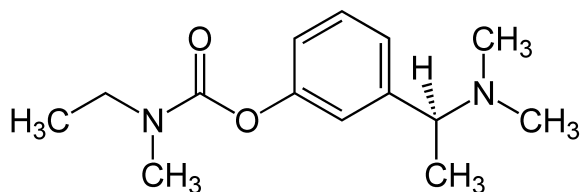


Figura 13. [21]

5.2. NUEVAS DIANAS [22]

A pesar del elevado número de estudios que se realizan para encontrar el tratamiento adecuado de la EA, se sigue discutiendo o desconociendo muchos aspectos de esta

enfermedad. Los fármacos utilizados actualmente (inhibidores de acetilcolinesterasa y antagonistas de los receptores de NMDA (memantina)), son fármacos paliativos, pero no curativos. [23] La EA es una enfermedad neurodegenerativa compleja con una patogénesis polifacética, lo que complica elegir la diana terapéutica adecuada. Actualmente, se puede afirmar que ésta y otras enfermedades neurológicas con una etiología multifactorial, se tratan más efectivamente con una combinación de fármacos (depresión, esquizofrenia, alergia, hipertensión...). [24] El efecto sinérgico obtenido de la combinación de distintos fármacos que interfieren simultáneamente en un circuito biológico determinado, incrementarían la biodisponibilidad de cada compuesto en la misma diana. [25] En esta asociación de moléculas se encuentra rivastigmina + memantina, donepezilo + SLV330 (antagonista de los receptores cannabinoides CB1) y memantina + vitamina D. [26-28]

Nuevos estudios apuntan a un posible avance terapéutico en la EA debido al desarrollo de un nuevo modelo llamado “Multi-Target-Directed Ligands” (MTDLs) o fármacos multi-diana, modelo que surge del concepto “moléculas terapéuticas que actúan a diferentes niveles o dianas de una enfermedad”. MTDLs se puede definir como la combinación de dos fármacos que actúan de manera diferente e independiente en un “compuesto híbrido”, pero que debido a que actúan conjuntamente, la acción independiente de estas sustancias se incrementa. De esta manera, el nuevo compuesto adquiere una potencia farmacológica mayor que la suma de la potencia individual de cada fármaco. [25] Este nuevo enfoque se desarrolla a través de compuestos químicos que son capaces de modular múltiples dianas simultáneamente, con una eficacia y seguridad mayor.

Anteriormente se ha explicado las ventajas del multi-diana, pero, ¿cómo se conseguiría combinar estos multi-diana en una terapia única? Hay dos posibilidades que pueden ser, por un lado, el uso de moléculas con capacidad de actuar en dos o más dianas, o combinar dos o más grupos farmacóforos en una molécula única. Aparte, otro problema es el de elegir la diana terapéutica más apropiada y seleccionar la molécula adecuada de la que partir. Este último punto, apunta a que los inhibidores de acetilcolinesterasa son una buena opción, pues se observó que son buenos multi-diana (inhibición de la proteína β -amiloide, modulación del receptor nicotínico, etc), y son actualmente una de las primeras opciones de las investigaciones.

Hay diversos ejemplos de un diseño MTDL basado en la combinación de dos o más farmacóforos que actúan en diferentes dianas de la enfermedad. En primer lugar, el ladostigil, un fármaco muy esperanzador para el tratamiento de la EA. Se partió de la selegilina, un

inhibidor selectivo e irreversible de la monoamino oxidasa B (MAO-B), que falló como antidepresivo, pero dio lugar al descubrimiento de una nueva terapia para el Parkinson. También demostró tener propiedades neuroprotectoras y es el precursor de la rasagilina, un fármaco también usado para el tratamiento del Parkinson pero menos neurotóxico. La inhibición de la MAO impide la formación de peróxido de hidrógeno y de radicales libres que provocan neurotoxicidad. La incorporación de un grupo carbamato de la rivastigmina (inhibidor de la AChasa) a una molécula de rasagilina, da lugar al ladostigil, que inhibe ambas colinesterasas (AChasa y BuChasa) y ambas MAO del cerebro (MAO-A y MAO-B). Además de estos efectos inhibitorios, ladostigil tiene actividad neuroprotectora, pues interviene en el procesamiento de la APP, protege del estrés oxidativo que induce a apoptosis neuronal y aumenta las enzimas con actividad antioxidante y actividad catalasa, entre otras. Ladostigil es un candidato esperanzador para el tratamiento tanto de la EA, como de otras enfermedades neuronales como es el Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica. [29]

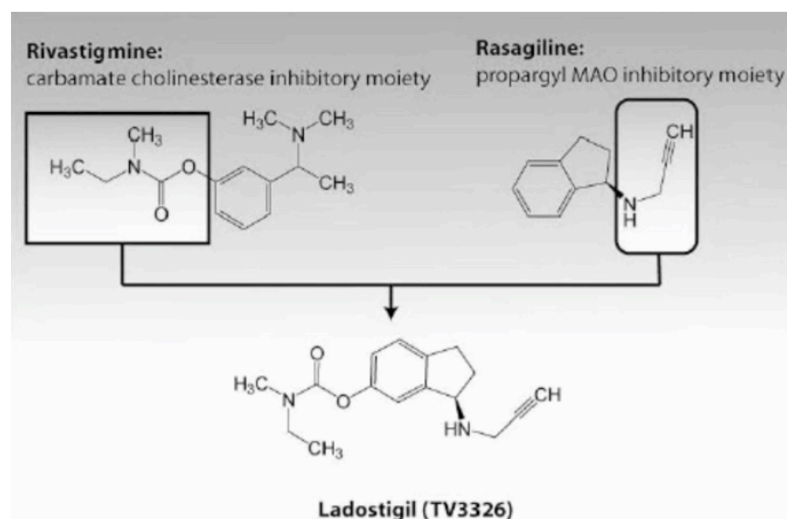


Figura 14. Síntesis del ladostigil [29]

Por otro lado, otro ejemplo de MTDL pero en este caso de origen natural, son los Cannabinoides.[31] Se encuentran entre las sustancias que reducen o mitigan los síntomas neurodegenerativos, y su importancia en el tratamiento de la EA puede explicarse por distintos mecanismos, como son, la inhibición de la acetilcolina de forma no competitiva, el impedimento de la agregación de la proteína β -amiloide, el efecto antiglutamatérgico, la actividad antioxidante, las propiedades anti-neuroinflamatorias y el efecto inhibitorio de la fosforilación de la proteína tau. A través de estudios *in vitro* se ha intentado unir en una sola molécula las propiedades neuroprotectoras de los cannabinoides con los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Esta nueva estrategia con la doble inhibición de la acetilcolinesterasa y de

la formación de las placas neuríticas, abriría paso a una novedad en el tratamiento de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.

6. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta toda la información recogida la pregunta es: ¿existe alguna esperanza terapéutica real que logre detener la EA basada en alguna de las dianas mencionadas?

Definitivamente se ha llegado a la conclusión de la importancia que tiene el hecho de detectar la enfermedad en su etapa inicial, es decir, la realización de un buen diagnóstico precoz en estos pacientes para poder aplicar un buen tratamiento y poder ralentizar la enfermedad. El abanico de compuestos susceptibles a ser un posible tratamiento de la EA es muy amplio debido a la complejidad de la patología, y deben elegirse aquellos que presenten buena selectividad, gran potencial terapéutico y cuyos beneficios sean muy superiores al de sus riesgos. Son varios los compuestos que están en estudio actualmente en relación a cada vía y cuyos resultados son alentadores, y los resultados sugieren que la mejora del tratamiento farmacológico de la EA radica en fármacos multidiana que no se centren en una única estrategia, sino que actúen sobre distintos procesos que intervienen en la etiología de esta enfermedad. Por tanto, se podría concluir que el futuro de la enfermedad del Alzheimer debería centrarse en tratar de detener o ralentizar la enfermedad empleando una estrategia que aborde el problema desde un punto de vista multifactorial. Con todo ello, cabe destacar también la importancia de seguir investigando y ensayando fármacos tanto a nivel preclínico como clínico.

7. BIBLIOGRAFÍA

[1] <https://www.espanol.ninds.nih.gov/trastornos/demencias.htm#glossary>

[2] Cummings, J., et al., Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther*, 2016. 8: p. 39.

[3] (CEAFA), C.E.d.A.d.F.d.P.c.A.o.d. 2016; Available from: <http://www.ceafa.es/es/alzheimer/preguntas-mas-frecuentes-causas-signos-sintomas-diagnostico-tratamiento-alzheimer>.

- [4] Association, A.s. Las 10 señales. Available from:
http://www.alz.org/espanol/signs_and_symptoms/las_10_senales.asp.
- [5] Maier, W., Searching biomarkers for mental disorders-lessons from Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2016. 266(7): p. 583-5.
- [6] Jordán, J., P.A.S., Galindo, M., Flórez, J., Farmacología de las demencias y las conductas anormales. 6a edición ed. Vol. Capítulo 34. 2014, Farmacología humana
- [7] <https://www.alzdiscovery.org/alzheimers-disease>
- [8] Camus, V., et al., Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39(4): p. 621-31.
- [9] Tuneu Valls, L., Rojas Cano, M., Sardans Marquillas, M., Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer.
- [10] <https://investigacionconcanto.wordpress.com/category/alzheimer/>
- [11] ENFERMEDAD DE ALHEIMER, in PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO 2016.
- [12] Massoud, F. and S. Gauthier, Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol, 2010. 8(1): p. 69-80.
- [13] Briggs, R., S.P. Kennelly, and D. O'Neill, Drug treatments in Alzheimer's disease. Clin Med (Lond), 2016. 16(3): p. 247-53.
- [14] Jackson, G.A., Drug treatments for Alzheimer's disease. Nurs Times, 2014. 110(9): p. 24-6.
- [15] Canter, R.G., J. Penney, and L.H. Tsai, The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. Nature, 2016. 539(7628): p. 187-196.
- [16] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- [17] <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
- [18] Menéndez, J.C., Apuntes de química farmacéutica Universidad Complutense de Madrid, 2016-2017
- [19] <https://www.slideshare.net/GaboxasHeLo/neurotransmisores-clasicos-acetilcolina-y-noradrenalina>

[20] <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/nerves-sp.php>

[21] <https://pharmaffiliates.com>

[22] 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, 2014

[23] Witt, A.; Macdonald, N.; Kirkpatrick, P. Memantine hydrochloride. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, 3(2), 109-110. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1311>

[24] Costantino, L.; Barlocco, D. Designed multiple ligands: basic research vs clinical outcomes. *Curr. Med. Chem.*, 2012, 19(20), 3353-3387. <http://dx.doi.org/10.2174/092986712801215883>

[25] Muller-Schiffmann, A.; Sticht, H.; Korth, C. Hybrid compounds: from simple combinations to nanomachines. *BioDrugs*, 2012, 26(1), 21-31. <http://dx.doi.org/10.2165/11597630-000000000-00000>

[26] Han, H.J.; Kim, B.C.; Lee, J.Y.; Ryu, S.H.; Na, H.R.; Yoon, S.J.; Park, H.Y.; Shin, J.H.; Cho, S.J.; Yi, H.A.; Choi, M.S.; Heo, J.H.; Park, K.W.; Kim, K.K.; Choi, S.H. Response to Rivastigmine Transdermal Patch or Memantine plus Rivastigmine Patch is affected by Apolipoprotein E Genotype in Alzheimer Patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2012, 34(3-4), 167-173. <http://dx.doi.org/10.1159/000342927>

[27] de Bruin, N.M.; Prickaerts, J.; Lange, J.H.; Akkerman, S.; Andriambeloson, E.; de Haan, M.; Wijnen, J.; van Drimmelen, M.; Hissink, E.; Heijink, L.; Kruse, C.G. SLV330, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, ameliorates deficits in the T-maze, object recognition and Social Recognition Tasks in rodents. *Neurobiol. Learn Mem.*, 2010, 93(4), 522-531. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2010.01.010>

[28] Annweiler, C.; Beauchet, O. Possibility of a new anti-alzheimer's disease pharmaceutical composition combining memantine and vitamin D. *Drugs Aging*, 2012, 29(2), 81-91. <http://dx.doi.org/10.2165/11597550-000000000-00000>

[29] Van der Schyf, C.J.; Mandel, S.; Geldenhuys, W.J.; Amit, T.; Avramovich, Y.; Zheng, H.; Fridkin, M.; Gal, S.; Weinreb, O.; Bar Am, O.; Sagi, Y.; Youdim, M.B. Novel multifunctional anti- Alzheimer drugs with various CNS neurotransmitter targets and neuroprotective moieties. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4(5), 522-536. <http://dx.doi.org/10.2174/156720507783018226>

[30] https://www.researchgate.net/figure/Design-of-Ladostigil_fig3_51823876

[31] Campbell, V.A.; Gowran, A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids?
Br. J. Pharmacol., 2009, 152(5), 655-662. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707446>