



# Inhibidores de la acetilcolinesterasa y otros fármacos para el tratamiento del Alzheimer



Alejandra Conesa Cavero  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

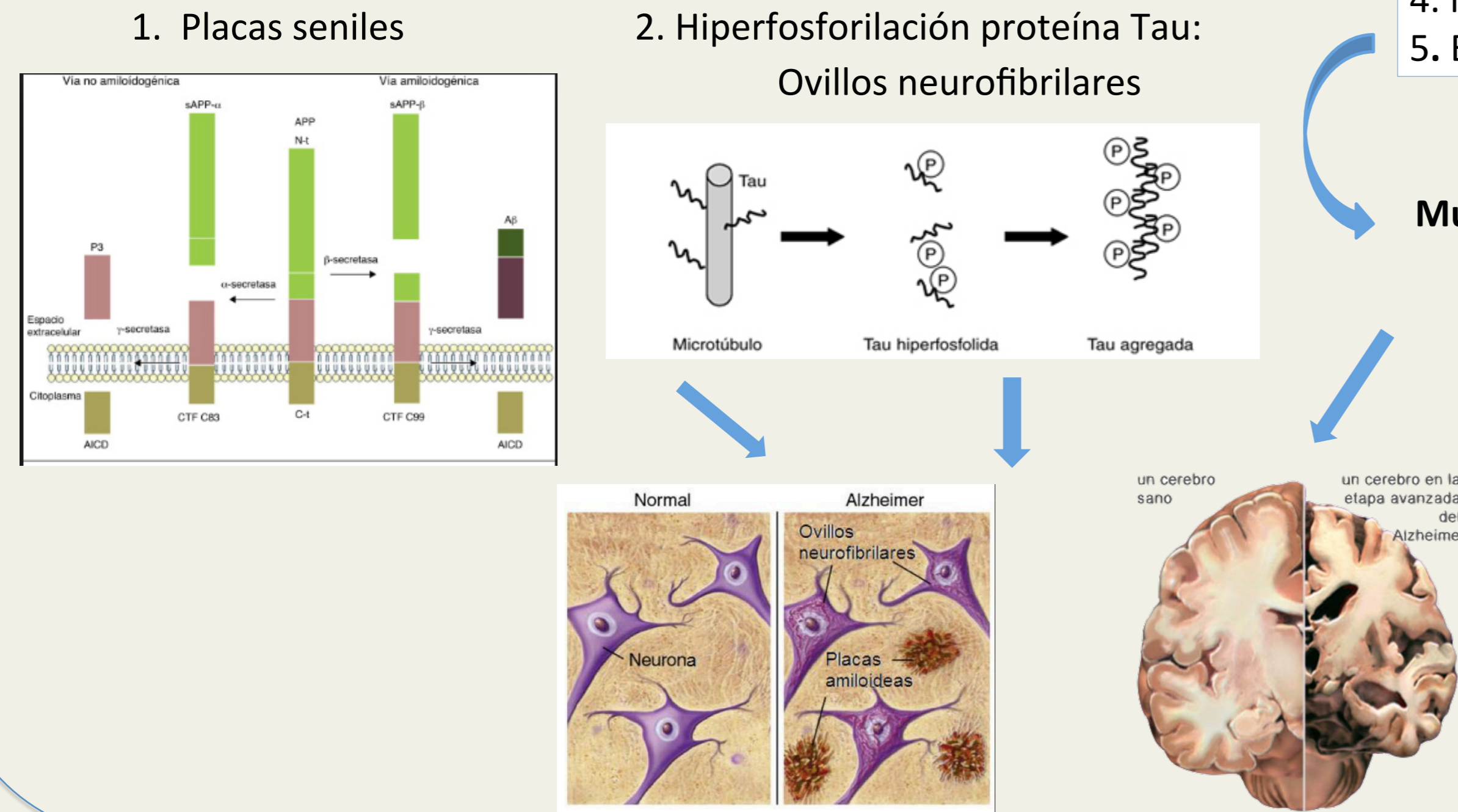
## INTRODUCCIÓN

## OBJETIVOS

La enfermedad de 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, representando aproximadamente el 50% de los casos en los ancianos.<sup>1</sup>

Signos más representativos de la enfermedad:

3. Excitotoxicidad
4. Neuroinflamación
5. Estrés oxidativo/nitrosativo



1. Recoger y analizar toda la información posible sobre la EA y su etiología.
2. Revisar el tratamiento farmacológico actual.
3. Estudiar de manera más específica los fármacos más relevantes: Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina y Memantina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

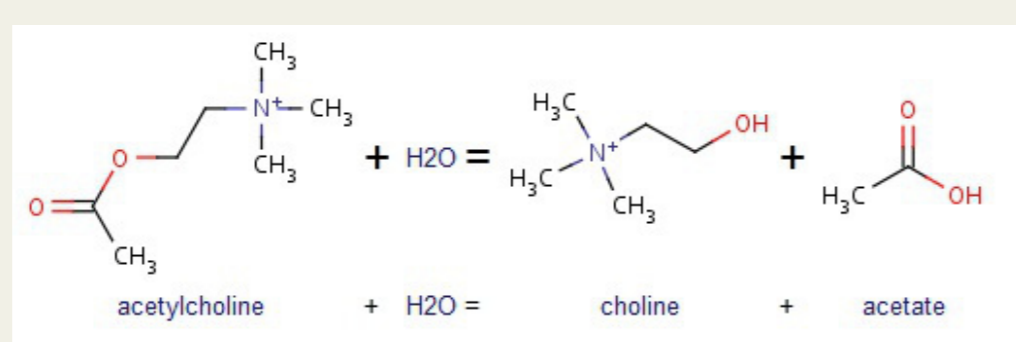
Este trabajo es una revisión bibliográfica, donde se han empleado diversas bases de datos como PubMed y Medline, además de diversos libros especializados en esta neuropatología.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

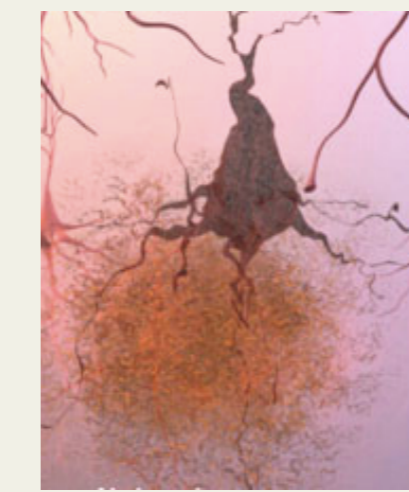
### Sistema colinérgico

Es el sistema modulador de la transmisión neuronal en el cerebro. Regula las funciones cognitivas.

El déficit de acetilcolina (ACh) en áreas cerebrales relacionadas con la memoria y el desarrollo cognitivo, dan lugar a la mayor parte de las alteraciones cognitivas de la EA.



Acetilcolinesterasa (AChE)



La AChE a través de su sitio periférico (PAS), induce la formación de fibras αβ, mediante cambios conformacionales que se producen tras su unión a la proteína precursora del amiloide (PPA). Así, la AChE actuaría como una especie de "chaperona", dando lugar a la creación de estas fibras.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Tratamiento del trastorno cognitivo

**Objetivo:** contrarrestar la deficiencia colinérgica **Cómo:** fármacos inhibidores de la AChE

Fármaco	Estructura	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Características
<b>TACRINA</b>	<b>4-aminopiridina</b>	Se une a la ACh a través de enlaces de hidrógeno. Duración: muy corta, por ser fácilmente hidrolizada por el agua corporal. Mayor actividad en la periferia, que en SNC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración vía oral. Absorción rápida.</li> <li>BDP 5-30%, mayor en administración rectal.</li> <li>Metabolismo de primer paso hepático (CYP450): 1-hidroxitacrina (principal metabolito), activo.</li> <li>Excretado en orina.</li> </ul>	<p>Aumento de las transaminasas. Elevada hepatotoxicidad.</p> <p>✗ Retirada del mercado.</p>
<b>DONEPEZILO</b>	<b>Piperidina</b>	Se fija a la enzima mediante puentes de hidrógeno. Duración: corta, muy fácilmente hidrolizable. Selectividad mayor hacia la AChE del SNC que la BChE de la periferia. Afinidad: AChE >>>>BChE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración oral. Cmáx 3/4 horas después.</li> <li>95% unión a proteínas</li> <li>Metabolismo CYP450</li> <li>Excretado en orina</li> </ul> <p>Semivida plasmática larga: 1 dosis/día. Efectos inhibidores altísimos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palía el déficit en las funciones mentales.</li> <li>Mejora la capacidad de pensar y recordar.</li> <li>NO cura la enfermedad.</li> </ul> <p>✔ Trata todas las etapas EA.</p>
<b>RIVASTIGMINA</b>	<b>Carbamato</b>	Es: <ul style="list-style-type: none"> <li>Selectiva: hacia la AChE del SNC.</li> <li>Pseudoirreversible: los efectos se mantienen mucho más tiempo que lo que permanece el fármaco en el plasma.</li> </ul>	<p>Tras la unión a la AChE, el carbamato se hidroliza lentamente, se separa, conjuga y excreta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metabolismo extrahepático. Improbable interacciones farmacocinéticas.</li> </ul>	<p>Dos formas: oral y transdérmica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eficacia: igual en las dos. Mejora al aumentar la dosis.</li> <li>Tolerabilidad: mejor RTD, menos efectos adversos.</li> </ul> <p>✔ Etapas leve-moderada</p>
<b>GALANTAMINA</b>	<b>Alcaloide terciario</b>	Inhibe la AChE del SNC gracias a la estructura terciaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración oral. Cmáx 1 hora después.</li> <li>BDP 90%. Unión a proteínas 18%.</li> <li>Metabolismo por CYP450</li> <li>Excreción: renal</li> </ul>	<p>Se requieren varias dosis al día para obtener una eficacia máxima y limitar los efectos gastrointestinales.</p> <p>✔ Etapas leve-moderada</p>

### Tratamiento de las alteraciones conductuales

Son síntomas psicológicos, como ansiedad o ideas paranoides y depresión. Tratados con psicofármacos.

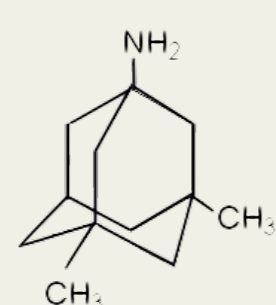
### Tratamiento neuroprotector

**Objetivo:** frenar la velocidad de progresión de la enfermedad. **Cómo:** fármacos que interfieren en el proceso de muerte celular en las neuronas enfermas.

#### 1. Homeostasis cálcica

- Objetivo: inhibir la entrada excesiva de Calcio.
- Antagonistas del receptor NMDA
  - MEMANTINA

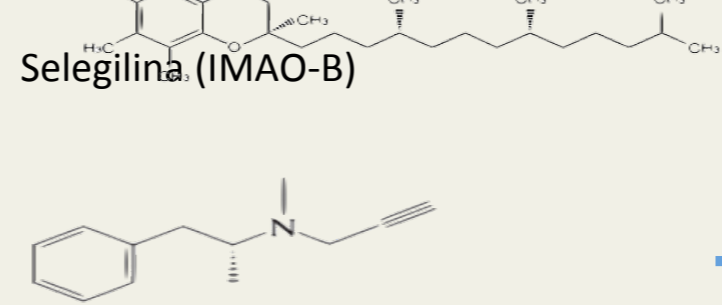
Estadios moderado-severo



#### 2. Antioxidantes

La EA cursa con un exceso de reacciones oxidativas y acúmulo de radicales libres.

- Vitamina E:
- Selegilina (IMA-O-B)



1. Bloquea la peroxidación lipídica.
2. Elimina radicales libres

Disminuye la formación

## CONCLUSIÓN

- Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a gran parte de la población anciana.
- NO hay cura. El objetivo del tratamiento es aumentar los niveles de ACh en el cerebro. Se consigue por inhibidores de AChE (compensan la pérdida colinérgica y retarda el deterioro de la memoria) y antagonistas NMDA (inhiben la entrada de calcio, previniendo el deterioro neuronal).

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup>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.
- <sup>2</sup>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.
- <sup>3</sup>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
- <sup>4</sup>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.